FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1973 N°

15

THESE pour le DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Anne B O U V I E R

Née le 27 janvier 1946 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

STREPTOCOQUES CULTIVANT EN SATELLITISME ISOLEMENT, DESCRIPTION, EXIGENCES DE CULTURE, PLACE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur
R. FASQUELLE

Doyen de la Faculté
BROUSSAIS - HOTEL-DIEU :

Monsieur le Professeur
P. MILLIEZ

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1973 N°

THESE pour le DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Anne B O U V I E R

Née le 27 janvier 1946 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

STREPTOCOQUES CULTIVANT EN SATELLITISME
ISOLEMENT, DESCRIPTION, EXIGENCES DE CULTURE,
PLACE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur
R. FASQUELLE

Doyen de la Faculté
BROUSSAIS - HOTEL-DIEU :

Monsieur le Professeur
P. MILLIEZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père,

A ma Mère,

A tous les Miens

Et à tous ceux qui nous ont entourée
de leur sympathie et de leur aide

Avec toute mon affection.

A Jean-Paul ALLEGRE,

Françoise et Jean-Marie SMIEJAN

qu'ils soient assurés de mon amitié.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0025

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

Avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Docteur J. ACAR

qui nous a confié le sujet
de cette thèse.

Ses conseils ont beaucoup compté
pour la compréhension et le
traitement de nos malades.

Avec ma plus sincère admiration
et ma respectueuse affection.

A monsieur le Professeur Agrégé Ph. CAYEUX

et à ses Collaborateurs.

Ils connaissent mieux que quiconque
les exigences des Streptocoques et
ils nous ont appris à les connaître.

Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Stage :

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur J. DI MATTEO

Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé G. EDELMANN

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé F. BRICOUT

Monsieur le Docteur P. AUBERT

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANCON

Monsieur le Professeur DOMART

Monsieur le Professeur Agrégé Ch. CHANY

Monsieur le Professeur V. COURTECUISSE

Monsieur le Professeur M. BOIRON

Monsieur le Professeur Agrégé J. BARIETY

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur J. CAMBIER

Monsieur le Professeur J. DEBRAY

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. ETIENNE

Monsieur le Professeur R. MALLET

Monsieur le Docteur F. VERLIAC

A mes Maîtres de l'Institut Pasteur :

Monsieur le Professeur LEPINE

Monsieur le Docteur M. PIECHAUD

Mademoiselle A.M. STAUB

Monsieur le Docteur P. THIBAULT

et à tous ceux qui nous ont instr

En modeste témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

De nombreux auteurs ont cherché à isoler des formes bactériennes fragiles chez des malades suspects d'infection persistante. Le plus grand intérêt a été porté sur les hémocultures faites au cours d'endocardites bactériennes subaiguës ou de fièvres prolongées d'étiologie inconnue. Mais des variants bactériens ont été également isolés d'autres prélèvements humains, notamment d'urocultures.

La plupart des variants ont été décrits comme des formes atypiques de bactérie ; ce terme désigne l'ensemble des organismes qui ont une morphologie différente et des caractéristiques de culture différentes des germes habituels, en rapport avec une lésion ou une absence de leur paroi, il inclue les protoplastes, les sphéroplastes, les formes L et des formes de transition.

Les souches de Streptocoques cultivant en satellitisme qui sont l'objet de ce travail ne peuvent être comprises dans ce cadre des "formes atypiques des bactéries" tant que leur paroi n'aura pas été étudiée.

Ces souches ont été isolées :

- Dans 12 cas, au cours d'endocardites bactériennes, à partir de plusieurs hémocultures ou de valves cardiaques,
- Une fois à partir des urines d'une malade atteinte d'une pyélonéphrite chronique,
- La souche n° 14 provient d'une hémoculture faite chez un enfant au tout début d'une angine streptococcique.

Ces Streptocoques déficients, cultivant en satellitisme, diffèrent des Streptocoques typiques par leur morphologie et surtout par leurs exigences de culture. Leurs caractères sont étudiés in vitro et chez l'animal. Leur rôle dans la pathogénie et la persistance de l'infection chez l'homme mérite d'être discuté.

I- OBSERVATION N° 1

Nous rapportons tout d'abord l'histoire du premier malade porteur d'une Endocardite Bactérienne à Streptocoque, chez lequel nous avons eu la chance d'isoler notre première souche de Streptocoque déficient.

Madame Ga... Madeleine a souffert en 1954 de précordialgies sans lendemain et c'est à cette occasion qu'a été découvert un rétrécissement aortique calcifié, parfaitement toléré. Elle n'a aucun antécédent de rhumatisme articulaire aigu, de scarlatine, d'angines fréquentes, ni de chorée.

Lorsqu'elle est hospitalisée, en janvier 1969, à l'âge de 63 ans, elle est fébrile depuis plus de trois mois.Cette fièvre s'accompagne d'une toux productive et de douleurs lombaires. Un traitement antibiotique comportant 13 injections intra-musculaires d'une association de 2 millions U. de Pénicilline G et de 0,50 gr. de Streptomycine a été prescrit en septembre et en novembre 1968, l'affection a continué à évoluer, et des signes d'insuffisance cardiaque sont apparus. Mme Ga... a été encore traitée pendant un mois sans diagnostic étiologique par Isoniazide et Streptomycine.

Lors de l'examen clinique de janvier, elle est en insuffisance cardiaque avec oedème subaigu pulmonaire, oedème des membres inférieurs, tachycardie, la tension artérielle est à 17-9 cm Hg, la température 39° C, il existe une splénomégalie. On constate, en plus d'un souffle systolique 5/10, rude, maximum au foyer aortique, un souffle diastolique 4/10 traduisant l'insuffisance aortique associée à la sténose. Un galop présystolique est entendu à la pointe du coeur. La radiographie pulmonaire confirme la stase vasculaire bilatérale avec comblement des culs-de-sac pleuraux et cardiomégalie. Sur l'E.C.G. : surcharge ventriculaire gauche et PR = 0,20 sec.

Examens biologiques : Hémogramme : hématies 3 900 000, leucocytes 7 600, polynucléaires neutrophiles 93 % - V.S. : 80 - 102 - Débit minute urinaire des hématies et des leucocytes normal - Fibrinémie : 5,30 gr/l. - Urémie : 0,48 gr/l.

Le diagnostic d'endocardite bactérienne est confirmé par les hémocultures du 6 et 7 janvier qui permettent d'isoler un Streptocoque de morphologie habituelle en chaînettes de cocci Gram positif, donnant des colonies alpha hémolytiques sur gélose au sang de cheval, L'antibiogramme le montre sensible aux Pénicillines, aux Macrolides et au Chloramphénicol, résistant aux Cyclines, sa sensibilité est intermédiaire vis à vis de la Streptomycine et de la Kanamycine. C'est un Streptocoque du groupe N, variété lactis, qu'on désignera par le terme de souche GaN.

Un traitement antibiotique est aussitôt entrepris, il associe : Pénicilline G : 50 millions U. et Streptomycine : 1 gr.

Au quinzième jour de ce traitement, la fièvre persiste sans signe de localisation infectieuse secondaire, les hémocultures sont négatives, l'état hémodynamique se détériore : oedème pulmonaire avec épanchements pleuraux récidivants malgré les ponctions et le traitement tonicardiaque. Il existe une insuffisance rénale fonctionnelle. Devant l'aggravation de la situation et l'apparente inefficacité du traitement, l'association antibiotique Pénicilline-Streptomycine est remplacée du 23 au 30 janvier par Erythromycine 3 gr. et Kanamycine 1 gr. et l'indication opératoire est portée.

Lors de l'intervention, le 30 janvier, l'aortotomie permet de découvrir les lésions habituelles d'une maladie aortique calcifiée. L'insuffisance paraît due, outre la rétraction des valves, à une désinsertion partielle de la valve non coronaire. Il existe dans cette région, quelques petits paquets de végétation. L'appareil valvulaire réséqué est

...

remplacé par une valve de Starr n° 9 et envoyé au laboratoire pour examen histologique et bactériologique.

L'examen anatomo-pathologique objective des ulcérations de surface des valves, d'importantes plages hémorragiques, des zones d'infiltration inflammatoire polymorphe où les polynucléaires sont souvent altérés. Il existe des zones de nécrose avec calcification métaplasique de bordure, de nombreuses bactéries Gram positif.

Les valves ont été broyées puis mises en culture, ce qui a permis d'observer la présence, sur gélose au sang, de quelques colonies de Streptocoques identifiés comme semblables à la souche GaN. Ces colonies sont entourées de très nombreuses microcolonies de Streptocoques ayant une morphologie que nous décrirons par la suite. Leur repiquage sur gélose au sang est impossible, ces germes exigent pour leur croissance la présence d'une autre bactérie autour de laquelle ils cultivent en satellitisme. Un extrait de Fulle a permis de les grouper : comme la souche normale, ce Streptocoque est du groupe N, il s'agit de la souche GaD.

Sur le plan clinique, les suites opératoires sont marquées par une régression de la surcharge pulmonaire, à l'auscultation les bruits de valve sont normaux, sans fuite diastolique, la dyspnée persiste sous tonicardiaque et diurétique. Le traitement antibiotique associant Vancomycine : 2 gr, et Streptomycine : 1 gr, est prescrit pendant 27 jours.

Mais on assiste à une réascension thermique avec tableau d'endocardite à Candida et malgré les perfusions d'Amphotéricine B, la situation se détériore. Plusieurs complications se succèdent : trouble du rythme cardiaque, aggravation d'une anémie avec hypocoagulabilité et hématurie, insuffisance rénale, trouble de la conscience avec hémiplégie gauche et décès le 28 mars 1969.

La vérification anatomique découvre lors de la dissection du coeur : une valve de Starr en place, bien insérée. Sous l'insertion de

la valve, à l'aplomb de l'orifice de la coronaire gauche, se trouve une formation anévrysmale en bissac de 1 cm de profondeur. Il n'y a pas de végétation proprement dite, mais l'examen direct du fragment de caillot qui entourait la valve met en évidence de nombreuses levures qui sont caractérisées à la culture comme Candida Albicans.

REMARQUES CLINIQUES :

Cette observation mérite quelques premières remarques sur le plan clinique et en particulier sur le mode évolutif. L'endocardite bactérienne a évolué pendant trois mois avant que le diagnostic soit porté. Pendant cette période se sont constituées des lésions aortiques majeures responsables d'une défaillance cardiaque qui fut le principal argument pour porter rapidement l'indication opératoire. En effet, si l'existence d'une désinsertion valvulaire aortique nécessitait obligatoirement la pose d'une prothèse, la précocité du geste chirurgical était imposée par l'insuffisance cardiaque progressive, incontrôlable par le traitement médical et menaçant à cours terme la vie de la malade. La résistance du syndrome infectieux au traitement antibiotique théoriquement adapté au germe en cause fut un argument supplémentaire pour intervenir sur le foyer aortique.

L'intervention chirurgicale a été suivie d'une amélioration seulement transitoire du fait d'une complication maligne sur ce terrain : la survenue d'une surinfection à Candida albicans, probablement favorisée par l'antibiothérapie prolongée et la réanimation.

REMARQUES BACTERIOLOGIQUES

Sur le plan bactériologique, il s'agit d'une observation privilégiée.

La souche GaD de Streptocoques déficients a été découverte à partir des valves cardiaques, cultivées au cours de l'évolution de l'endocardite bactérienne ; et surtout, cette souche GaD a été isolée en

...

même temps que la souche normale GaN par la réalisation fortuite d'un satellitisme.

II - TECHNIQUE D'ISOLEMENT DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS

C'est pourquoi nous décrivons dès maintenant ce mode de culture qui nous a permis par la suite d'isoler de nouvelles souches de Streptocoques déficients et d'étudier leurs caractères.

1°) Le Satellitisme

Le satellitisme est pratiqué sur gélose trypticase contenant 5 % de sang de cheval défibriné en boite de pétri et encemencé abondamment sur toute la surface de la boite avec un broyat ou une suspension du matériel à étudier. On pratique ensuite avec un germe poussant facilement sur ce milieu, quelques touches en surface. Les colonies naines apparaissent au bout de 24 heures d'incubation à 37° C en aérobiose ou en anaérobiose. Leur taille ne s'accroît pas si on prolonge d'incubation ; leur taille est de 0,02 à 0,05 cm de diamètre. Observées à la loupe binoculaire, elles sont arrondies régulièrement à la surface de la gélose. Elles sont grisâtres, opalescentes, non hémolytiques.

Les souches poussent et produisent des colonies plus petites sur une gélose supplémentée avec du sang de lapin frais conservé moins de 2 h. à 4° C. Le lavage des globules rouges ne supprime pas l'effet de stimulation de la croissance. Un satellitisme moins dense peut être obtenu avec certaines souches sur gélose trypticase soja non enrichie.

L'action stimulante de la souche GaN sur la culture de GaD en satellitisme est également observée avec des colonies de streptocoques des groupes A, B, C, G et H, avec des colonies de Staphylocoques auréus et

épidermitis, de Sarcina lutéo, d'E. Coli, d'autres entérobactéries. Certains germes produisant des bactériocines, notamment certaines souches de Streptocoques béta-hémolytiques sont moins utilisables. Des extraits bruts de GaN et des surnageants de culture de GaN filtrés sur millipore et concentrés sont incapables de promouvoir la culture des souches déficientes.

C'est par la pratique systématique du test de satellitisme à partir d'hémocultures faites au cours d'endocardites infectieuses et de valves cardiaques réséquées chirurgicalement qu'ont été caractérisées 11 autres souches de streptocoques défectifs.

L'histoire de l'isolement de la deuxième souche est assez caractéristique des circonstances dans lesquelles ce test mérite d'être tenté. Nous décrirons plus loin, avec les autres observations l'histoire clinique de cette endocardite bactérienne.

Plusieurs hémocultures avaient été faites en aérobiose en bouillon brain-heart et en anaérobiose en tube de Reilly.

C'est après plusieurs jours d'incubation à 37° C que l'observation attentive des hémocultures a permis de distinguer un certain trouble des milieux avec modification de la coloration du sédiment globulaire déposé au fond des ballons. Des cocci Gram positif étaient visibles au microscope après coloration, mais les subcultures des hémocultures aérobies comme des hémocultures anaérobies restaient négatives. Les hémocultures paraissaient donc positives mais ne donnaient pas de colonies visibles lors des repiquages jusqu'à ce que soit pratiqué le test de satellitisme. Il permit d'observer en 24 heures une culture dense de microcolonies de Streptocoques : c'est ainsi que la souche n° 2 DuD fut isolée à partir de trois hémocultures aérobies et de trois hémocultures anaérobies.

2°) Isolement à partir de prélèvements

Parmi les dix souches suivantes de Streptocoques défectifs isolés au cours d'endocardites bactériennes, 7 proviennent d'hémocultures (souches n° 4 et 5, 7 à 10 et 12), 3 de valves cardiaques (souches n° 3, 6 et 11). Ces souches ont été isolées de différents milieux selon les techniques d'hémocultures utilisées dans les différents hôpitaux; en aérobiose : bouillon trypticase soja ou bouillon brain-heart (BHI), c'est-à-dire : infusion de cervelle et de coeur de boeuf ; en anaérobie : gelose demi-molle en tube de Reilly ; en aéro ou en anaérobiose : milieux de Castaneda.

Nous-mêmes avons l'habitude d'ensemencer tout prélèvement de sang sur deux milieux : 250 ml de bouillon brain-heart sont inoculés avec 10 ml de sang, et 30 ml de gélose demi-molle de Reilly en tube vissé sont inoculés avec 1 ml de sang. L'utilisation de ces deux milieux permet la croissance des germes banaux et des anaérobies, le bouillon brain-heart est favorable au développement des Streptocoques. Dans certains cas, après avoir prélevé le sang en veinotube, nous ensemençons, par surcroit, les milieux enrichis utilisés pour les cultures des valves cardiaques. Ces milieux permettent

l'isolement de germes ayant besoin de supplémentation.

En ce qui concerne le matériel cardiaque, nous procédons de la manière suivante : les valves cardiaques qui ont été réséquées chirurgicalement, sont portées rapidement dans un récipient stérile au laboratoire. Une partie est réservée à l'étude anatomo-pathologique, une autre à l'étude bactériologique. L'échantillon bactériologique est broyé dans 2 ml de bouillon BHI, puis est ensemencé :

1) dans le même milieu de Reilly que le sang,
2) dans un milieu convenable pour formes L (gélose BHI contenant du saccharose 0,3 M et 20 % de sérum de cheval),
3) sur de la gélose à 5 % de sang de cheval défibriné, incubée en aéro et en anaérobiose et
4) dans des milieux supplémentés avec 3 % d'un extrait méthylique de levure.

Le test de satellitisme est pratiqué sur l'échantillon initial et sur les subcultures. Les milieux sont incubés à 37° et observés quotidiennement pendant 4 semaines.

III - ETUDE BACTERIOLOGIQUE

1°) Morphologie en microscopie optique

L'examen microscopique des Streptocoques déficients à partir d'un satellitisme montre des bactéries immobiles

- le plus souvent disposées en chaînettes plus ou moins longues (2 à 30 éléments) faites de cellules de forme et de taille diverses : certaines sont des cocci (0,5 à 1), d'autres sont ovalaires, d'autres ont des formes bacillaires de quelques microns de longueur allongées dans l'axe des chaînettes. Certaines cellules ont un aspect boursoufflé à l'une de leurs extrémités ou en leur centre, d'autres ont une forme franchement globuleuse.
- Tous les éléments streptococciques sont Gram +, mais certaines cellules prennent irrégulièrement la coloration.
- L'aspect polymorphe et bigarré des bactéries d'une même culture est assez caractéristique.

2°) Caractères culturaux

A - Caractères généraux

Les Streptocoques déficients cultivent à 37° en aérobiose et en anaérobiose dans les bouillons et les géloses molles en tube supplémentés par des facteurs plus complexes que ceux employés pour les Streptocoques normaux et précisés au paragraphe suivant. Leur culture est plus abondante en anaérobiose ou lors de l'adjonction de 10 % de CO_2 à l'atmosphère de culture.

Dans les milieux liquides, on observe un trouble homogène surmontant des amas floconneux déposés au fond du tube, dans les milieux gélosés : des colonies lenticulaires. Le satellitisme est plus dense en aérobiose qu'en anaérobiose, peut-être est-ce en rapport avec la production du facteur de supplémentation apporté par le germe ensemencé en touche.

B - Exigences de culture

La caractéristique de ces Streptocoques tient à leurs exigences de culture. Mais les facteurs de supplémentation nécessaires et suffisants pour leur culture n'ont pas encore été déterminés de façon précise.

De nombreux milieux différemment enrichis ont été utilisés pour l'étude des Streptocoques déficients, les résultats sont résumés dans les paragraphes et les tableaux suivants. Certains milieux utilisés au début de cette étude se sont révélés peu avantageux et ont été abandonnés au profit d'autres milieux pour les souches isolées par la suite. Ceci explique l'hétérogénéité des expériences sur l'ensemble des souches de streptocoques.

Les premiers travaux sur les exigences de culture ont été menés par P. CAYEUX, J.F. ACAR et Y.A. CHABBERT sur les trois premières souches qu'ils avaient isolées : GaD, DuD et NoD. Nous reproduisons leurs résultats à plusieurs reprises dans cette thèse.

a) Exigence en groupe thiol

L'addition au bouillon BHI de L-cystine , D-cystéine, L-méthionine, glutathion réduit, et acide ascorbique aux concentrations 10^{-3}, 10^{-4} et 10^{-5} M ne facilite pas la croissance des souches. Pas plus que l'acide thioglycolique (3×10^{-5} M) ou le dithiothreitol (10^{-3} M) ne stimule de façon significative la croissance des souches. Seule la L-Cystéine à la concentration de 10^{-3} ou 10^{-4} M mais non à 10^{-5} M est stimulante. Une culture satisfaisante des souches est obtenue par l'association de glutathion ou de L-cystéine (10^{-4} ou 10^{-5} M) à du thioglycollate ou du thiothreitol.

Ces premiers résultats permettent de caractériser les souches défectives par leur exigence en groupe thiol. Le satellitisme suggère le besoin en un métabolite dont la synthèse est inhibée, chez la bactérie déficiente, en l'absence de groupement thiol. L'acide thioglycolique ou le thiothreitol aux concentrations employées a une action réductrice sur le milieu.

b) Extrait méthylique de levure

Un extrait méthylique de levure peut être préparé selon la technique suivante :

900 gr d'extrait de levure Difco sont mis en suspension dans 3 l. de méthanol et agités à + 4° C pendant 18 h. avec un agitateur magnétique. La suspension est centrifugée à 2 500 tours/mn pendant 20 mn. Le surnageant est mis de côté. Le culot de centrifugation est remis en suspension dans 1 ½ l. de méthanol pour une nouvelle extraction, et traité comme précédemment. Le surnageant obtenu est ajouté au premier extrait méthylique pour évaporation à sec sous vide. Le résidu sec est repris dans 1 l. d'eau distillée et dialysé contre de l'eau distillée à + 4 ° C. Le dialysat est récupéré au bout de 24 h. et conservé à + 4°, la dialyse est répétée encore une ou deux fois. L'ensemble des dyalisats est repris par 300 ml de méthanol pour une deuxième extraction. On laisse reposer 1 h. à + 4° C, il se forme un précipité blanc que l'on élimine par centrifugation. Le surnageant est évaporé à sec et repris dans de l'eau distillée.

Cet extrait de levure, utilisé à la concentration de 3 % supplémente de façon très rentable les milieux de culture des souches défectives, comme il apparaît après ensemencements comparables d'une même souche sur des milieux supplémentés avec différents produits. Tableau n° 1 et 2.

c) Milieu diphasique

Plusieurs facteurs de supplémentation peuvent être utilisés simultanément avec bénéfice. Ainsi un milieu comportant une phase solide en pente inclinée faite de gélose brain-heart régénérée et additionnée de 5 % de sang de cheval et 3 % d'extrait méthylique de levure est baignée d'une phase liquide de bouillon brain-heart additionné de 3 % d'extrait méthylique de levure et de 3 % d'une solution au 1/100 d'acide thioglycolique. Ce milieu diphasique permet la culture en 24 h. à 37° C des Streptocoques déficients.

d) D'autres tentatives de supplémentation sont résumées dans les tableaux suivants.

Le tableau n° 1 concerne les deux premières souches GaD et DuD et les souches 4 et 7. Les milieux employés ont été régénérés pendant 30 mn au bain-marie bouillant, il s'agit de bouillon brain-heart (BHI), de gélose demi-molle Todd-Hewitt et brain-heart (à 7 gr/l. d'agar). Trois tubes de 10 ml de milieu sont respectivement enrichis avec 2 % d'héparine (liquémine Roche), 10 % de sérum de cheval filtrésur bougie, 3 % d'extrait méthylique de levure et sont ensemencés ainsi qu'un milieu non supplémenté avec 3 gouttes d'une suspension de chaque souche réalisée à partir de colonies satellites. Les cultures en bouillon sont faites en anaérobiose. Les résultats sont notés en croix + d'autant plus nombreuses que la culture est dense, l'absence de culture est notée par -. La lecture a été faite après 48 h. d'incubation à 37°.

Ainsi, 5 des 7 premières souches cultivent en milieux brain-heart et/ou Todd-Hewitt supplémentés en extrait méthylique de levure. Les souches suivantes 8 à 14 donnent également des cultures abondantes en brain-heart enrichi en extrait de levure. Le milieu de Todd-Hewitt n'a plus été employé.

Les souches n° 3, 11 et 13 n'ont pas été étudiées quant à leurs exigences de cultures.

Le tableau n° 2 concerne les souches 8 à 10, 12 à 14 et la souche n° 1 GaD prise comme souche de référence. Les milieux employés sont ceux habituellement favorable à la culture des streptocoques : BS : bouillon pour streptocoques additionné de 10 % de sérum de cheval filtré, BHI : bouillon brain-heart ; BH : gélose brain-heart ; GG : gélose-gélatine additionnée de 10 % de sérum de cheval. Comme précédemment, les tubes ont été régénérés, enrichis respectivement avec 10 % serum de cheval, 2 % héparine, 3 % de glucose, 10 % d'ascite, 5 % d'extrait globulaire, 2 % isovitalex, 3 % d'extrait méthylique de levure, 3 % d'acide thioglycolique. Ils sont ensemencés ainsi qu'un milieu témoin avec 3 gouttes d'une culture de 24 h. en milieu diphasique. La lecture a été faite après 24 h. d'incubation à 37°, ceci afin de se rapprocher des conditions de cultures des streptocoques typiques.

TABLEAU N° 1 : CULTURES DES PREMIERES SOUCHES DE STREPTOCOQUES DEFICIENTS SUR DES MILIEUX DIFFEREMMENT ENRICHIS

		Témoins	Sérum	Héparine	Extrait de levure
N° 1 Ga D	BHI	-	+++	-	+++
	Todd-Hewitt ou TH	-	-	-	+++
	BH	++	++	++	+++
N° 2 DuD	BHI	-	-	-	-
	TH	-	-	-	+
	BH	-	-	-	-
N° 4	BHI	-	-	-	+
	TH	-	-	-	+++
	BH	-	++++	++	+++
N° 5	BHI	-	+++	-	+++
	TH	-	-	-	++++
	BH	++++	++++	++++	++++
N° 6	BHI	-	++	-	++
	TH	-	-	-	+++
	BH	++	++++	++	++
N° 7	BHI	-	-	-	+++
	TH	-	-	-	++++
	BH	+	+++	++	++++

BHI = Bouillon Brain-Heart
TH = Gélose de Todd-Hewitt
BH = Gélose Brain-Heart

TABLEAU N° 2 : CULTURE SUR MILIEUX POUR STREPTOCOQUES DIFFEREMMENT ENRICHIS

		Témoin sans sérum	Sérum	Hépari ne	Gluco- se	Ascite	Extrait Globu- laire	Isovi- talex	Extrait de le- vure	Acide thiogly- colique
1 0	BS	-	-	-	-	-	-	++++	++	+
	BHI	-	-	-	-	-	-	+++	+	++
	BH	-	++	+	+	+	-	+	++	+++
	GG	-	-	-	-	-	+	++++	+++	++++
8	BS	-	-	+	-	-	+	++++	+++	++
	BHI	-	+	-	-	+	-	+	+	-
	BH	+	+	++	+	+	++	++++	+++	+++
	GG	-	+	+	+	-	+	++++	+++	++
9	BS	-	-	+	-	-	-	++	+	-
	BHI	-	-	-	-	-	-	+++	-	+
	BH	-	-	-	-	-	-	++++	+++	+++
	GG	-	-	+	-	-	-	++++	++++	+++
10	BS	-	-	+	-	-	-	++++	+++	++
	BHI	+	+	+	-	+	+	++++	++++	++
	BH	+	+	++	+	++	++	+++	+++	+++
	GG	-	-	++	-	-	+++	++++	+++	+++
12	BS	-	-	-	-	-	-	++++	++	+
	BHI	++	+	-	++	++	++	+++	++	++
	BH	+++	+++	++	+++	+++	+++	++++	++++	++++
	GG	+++	+++	+++	+	+++	+++	++++	+++	+++
14	BS	-	-	-	-	-	-	+++	++	+
	BHI	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++
	BH	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	++	+++
	GG	-	-	-	-	-	-	++++	+++	+++

BS : bouillon simple + 10 % sérum
BHI : bouillon brain-heart
BH : gélose brain-heart
GG : gélose gélatine + 10 % sérum

e) Conséquences

L'observation des cultures en milieu supplémenté rapportée dans les tableaux précédents et l'observation de la densité des microcolonies en satellitisme permettent de séparer en deux groupes les souches de streptocoques déficients selon leur possibilité de croissance sur les différents milieux.

Un premier groupe comprend les souches 2, 3 et 9, très exigentes quant au milieu de culture et aux facteurs de supplémentation.
Ainsi, la souche n° 2 DuD ne cultive pas sur milieu brain-heart solide ou liquide supplémenté en extrait méthylique de levure, elle donne une culture peu dense en milieu de Todd-Hewitt enrichi en extrait de levure. Elle donne d'assez nombreuses microcolonies en satellitisme autour de la souche GaN. La souche n° 3 est également très exigente, elle est très difficilement cultivable en milieu liquide, elle peut être obtenue en milieu diphasique ou en satellitisme ou elle pousse pauvrement. La souche n° 9 pousse également pauvrement en satellitisme, sa culture est possible en milieu liquide ou solide supplémenté par isovitalex, extrait de levure ou acide thioglycolique.

Le deuxième groupe rassemble les souches moins exigentes.

Les souches n° 1 GaD et n° 8 font la transition entre les deux groupes : leur culture est abondante en milieux supplémentés en isovitalex, extrait de levure ou acide thioglycolique, mais un support gélosé leur est préférable et le milieu brain-heart favorise particulièrement la croissance de GaD. Il en est de même pour les souches 8, 10 et 14.

L'héparine a une action favorable sur la croissance de la souche n° 10, cette action est moins nette sur les souches 8 et 9.

Les supplémentations les plus rentables sont l'acide thioglycolique, l'extrait méthylique de levure et l'isovitalex. Avec ces facteurs, les résultats sont concordants pour l'ensemble des souches de ce groupe.

Ainsi, les résultats obtenus avec les différentes souches soulignent l'hétérogénéité de cet ensemble de Streptocoques défectifs. Leurs exigences de culture sont plus ou moins grandes en rapport vraisem-

blablement avec la complexité de leur déficience métabolique.

Actuellement, nous n'avons pas isolé, à partir des différentes supplémentations efficaces utilisées (extraits de levure, isovitalex, souches sauvages employées pour le satellitisme) un ou plusieurs métabolites chimiquement définis nécessaires et suffisants pour la croissance des Streptocoques déficients. Nous ne pouvons que rapporter les conditions favorables à leur culture qui sont essentiellement :

- un milieu de base réducteur
- une anaérobiose relative
- la présence de dérivés thiolés ou d'extrait de levure
- un support gélosé.

3°) Comportement in vitro et in vivo

a) Morphologie selon les milieux

Les cultures de Streptocoques déficients sont d'autant plus riches que le plus grand nombre de conditions favorisant la croissance du germe ont été réunies. L'aspect en microscopie optique après coloration de gram varie avec les conditions de culture : dans les milieux très supplémentés, où le germe se développe abondamment, on observe un polymorphisme très important, tous les intermédiaires sont présents depuis les formes bacillaires plus ou moins boursoufflées jusqu'aux cocci harmonieusement disposés en chainettes et caractéristiques des Streptocoques, dans les milieux pauvres où la culture est peu dense prédominent les formes bacillaires et irrégulières groupées ou non en chaînettes. Les formes les plus aberrantes sont observées sur les supports gélosés.

Sur les milieux hypertoniques pour formes L, on observe le même aspect de cellules polymorphes prenant la coloration de gram.

b) Courbes de croissance

Les courbes de croissance sont déterminées par le changement de densité optique à 550 nm (au spectrophotomètre Jobin et Yvon). Nous reproduisons sur la figure 1 les courbes comparatives de croissance des souches GaN et GaD en milieu BHI enrichi avec de la L-Cystéine (10^{-3} M) et de l'acide thioglycolique (3×10^{-5} M). Le taux de croissance de la souche GaD est plus faible que celui de la souche GaN.

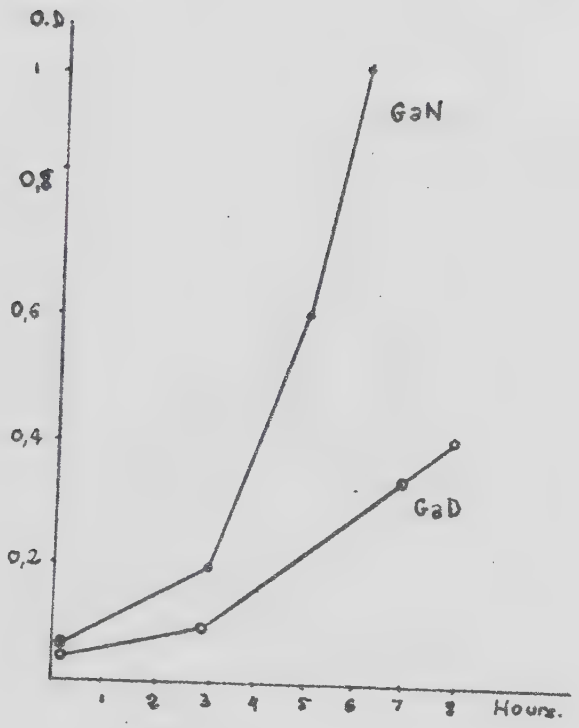


Figure 1 : culture des souches GaN et GaD en milieu BHI enrichi avec L-cystéine (10^{-3} M) et acide thioglycolique (3×10^{-5} M).

c) Comportement chez l'animal

Le taux de croissance des souches GaN et GaD a été étudié chez les souris Swiss. Des cylindres de gélose (6 mm de diamètre x 4 mm d'épaisseur) non supplémentée, contenant une moyenne de 30 bactéries sont introduites à l'intérieur du péritoine des souris. La numération des bactéries vivantes est faite par dilution de 10 en 10 en gélose au sang BHI, au premier et au troisième jour, et tous les deux jours jusqu'au 20e jour. La souche GaD pousse bien, en 24 h. le nombre de bactéries par cylindre est passé à $2,1 \times 10^7$ et reste stable jusqu'au 13e jour. Des subcultures poursuivies in vitro ne montrent pas de changement quant aux exigences de culture de GaD, ni de réversion à la forme normale. Contrairement à ce que l'on attendait, la souche GaN pousse plus lentement que GaD.

4°) Variabilité génétique des souches GaD et GaN

Des essais de sélection d'un mutant d'une souche GaN ayant les mêmes exigences de culture que GaD furent tentées. La souche GaN est irradiée avec de la lumière ultraviolette puis mise en culture en bouillon BHI. La Pénicilline G (200 u i/ml) est ajoutée à une population de 10^6 organismes/ml et les survivants sont inoculés dans de la gélose BHI supplémentée en acide thioglycolique et L-cystéine.

CAYEUX et Coll. ont ainsi isolé une souche (Ga def. I) qui pousse en petites colonies sur gélose au sang sans supplémentation. Ce mutant reverse vers la forme normale avec une fréquence de 10^{-7}. La souche Ga def. I est soumise à la méthode de sélection déjà décrite, et la souche Ga def. 2 est ainsi sélectionnée. Elle réclame des milieux supplémentés en substances contenant le radical thiol. Ga def. 1 et Ga def. 2 appartiennent au groupe N. Les exigences nutritionnelles de Ga def. 2 sont les mêmes que celles de la souche GaD isolée de l'organisme. La reversion de Ga def. 2 n'a jamais été observée.

5°) Comportement vis-à-vis des antibiotiques

a) Etude de la sensibilité aux antibiotiques

Les études pour déterminer la sensibilité à la Pénicilline G et à la Streptomycine sont faites sur des milieux permettant la croissance de la bactérie. La CMI est déterminée par la méthode des dilutions en gélose avec un réplicator Steer, l'inoculum utilisé étant de 10^6 bactéries par ml.

La CMI de la Pénicilline pour les souches GaN et GaD est 0,5 unités/ml. La CMI de la Streptomycine pour les deux souches est 16 gamma/ml, mais à la concentration de 8 gamma/ml on note une plus grande proportion d'inhibition pour la souche GaN que pour la souche GaD. La souche GaD peut être considérée comme plus résistante à la Streptomycine que la souche GaN.

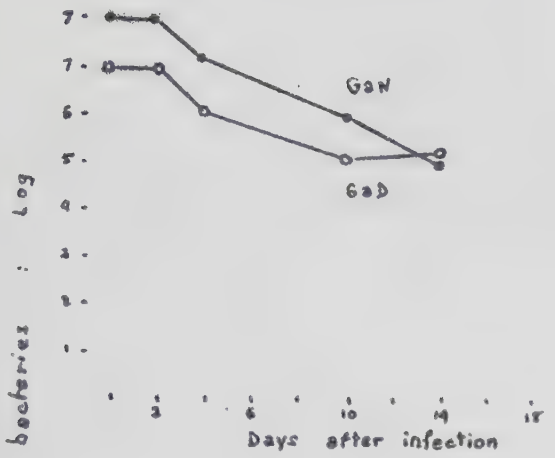
b) Etude du pouvoir bactéricide des antibiotiques

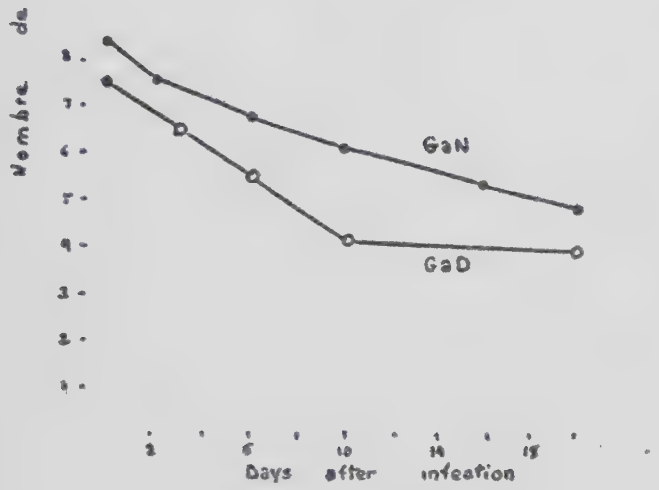
In vitro, il existe un effet bactéricide synergique en bouillon avec 1 u. Pénicilline G/ml et 10 gamma Streptomycine/ml ; aucune différence n'est observée entre les souches GaN et GaD.

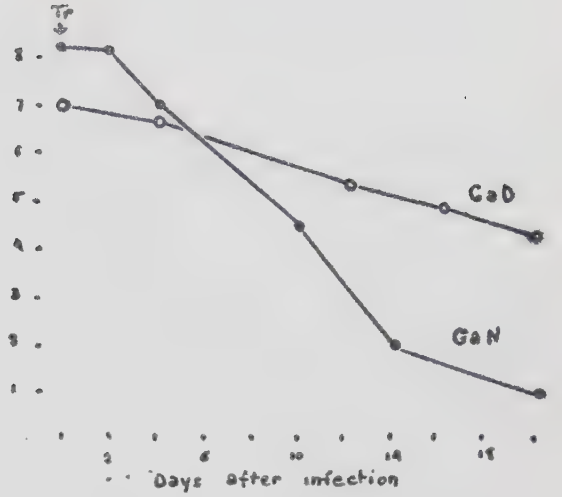
Le pouvoir bactéricide de la Pénicilline G seule et en association avec la Streptomycine a été étudié chez la souris par la méthode expérimentale des cylindres de gélose contenant des bactéries et introduits dans le péritoine de la souris. Les souris sont traitées à intervalles réguliers, les cylindres de gélose sont alors retirés et cultivés, et les bactéries vivantes sont comptées.

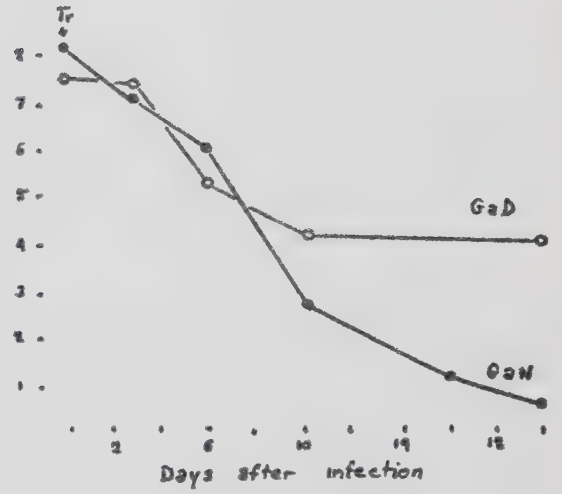
Cinq groupes de 20 souris chacun sont utilisés pour chaque souche de bactérie étudiée. Un groupe sert de contrôle, deux sont traités par la Pénicilline G (1 000 et 5 000 u. sous-cutané 2 fois par jour), et deux sont traité deux fois par jour par les mêmes doses de Pénicilline G et 5 mg de Streptomycine.

Chaque souris reçoit deux cylindres de gélose. Le traitement commence quand les cylindres contiennent 5×10^7 bactéries, cultivées soit en intra-péritonéal (souche GaD) soit préalablement in vitro (souche GaN).









g 2 et 3

ion de la pénicilline sur les
ches GaN et GaD contenues dans
cylindres de gélose implantés
la cavité péritonéale des
uris.
souris reçoivent 1 000 U.
g. 2) et 5 000 U. (fig. 3)
icilline, 2 fois par jour.

Fig 4 et 5

Effet de l'association Pénicilline et Streptomycine sur les souches GaN et GaD contenues dans des cylindres de gélose implantés dans le péritoine des souris. Les animaux reçoivent 1 000 (fig. 4) et 5 000 (fig. 5) U. Pénicilline en association avec 5 mg de Streptomycine, 2 fois par jour.

Il avait été constaté précédemment que la culture avant traitement, in vivo ou in vitro, n'affectait pas le résultat du traitement.

Les numérations des cellules vivantes sont faites par dilution de 10 en 10 dans une gélose au sang BHI, et la valeur moyenne par cylindre est calculée avec les données de 4 cylindres.

La quantité d'antibiotiques est contrôlée dans les cylindres de gélose par la technique usuelle de diffusion avec Sarcina lutéa ou Bacillus subtilis comme organisme de référence.

Les résultats sont les suivants : la Pénicilline G seule réduit le nombre de survivants à un taux de 0,1 % après 20 jours. Bien que le résultat soit le même au 20e jour, le nombre de cellules de la souche GaD est légèrement plus réduit dans les dix premiers jours. Les résultats sont tout à fait différents quand la Streptomycine est ajoutée à la Pénicilline.

Sur la souche GaN on obtient un effet bactéricide total en 20 jours. Sur la souche GaD, l'effet bactéricide obtenu avec la Pénicilline et la Streptomycine est le même que celui obtenu avec la Pénicilline seule. Le nombre de survivants après 20 jours est environ 10^4 bactéries par cylindre. L contrôle de la concentration des antibiotiques dans le cylindre de gélose a un niveau moyen de 14 u. Pénicilline/ml et 13 gamma Streptomycine/ml 3 h. après l'injection.

IV - IDENTIFICATION DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS

L'identification comme Streptocoque du germe isolé des valves de Mme Ga. et cultivant en satellitisme a été immédiate du fait des circonstantes de l'isolement :

- germe isolé de valves cardiaques au cours d'une endocardite bactérienne dont l'origine streptococcique avait été affirmée par l'isolement d'un Streptocoque sauvage de plusieurs hémocultures,
- germe isolé de valves cardiaques en même temps que le germe sauvage autour duquel il poussait en satellitisme,
- l'identité de germe entre les deux souches GaN et GaD s'est confirmée par leurs caractères communs : présence dans les deux populations de cocci gram + disposés en chaînette, absence de catalase,
- l'identité d'espèce par leur caractère sérologique : comme la souche GaN, le Streptocoque GaD appartient au groupe N. L'extrait de GaD préparé par la méthode de Lancefield ne permet pas son groupage alors que l'extrait préparé par la méthode de Fuller précipite avec six différentes séries d'antisérum de Streptocoques du groupe N.

Toutes les autres souches de Streptocoques défectifs n'ont pas été isolées dans les mêmes conditions, leurscritères d'identification sont les suivants :

1°) Morphologie : quel que soit le polymorphisme de certaines cultures, la présence de cocci Gram + disposés en chaînettes est caractéristique du Streptocoque.

2°) Identification biochimique : absence de catalase

La culture en satellitisme autour d'une touche de Staphylocoques sur une gelose dépourvue de sang a permis de vérifier ce caractère pour toutes les souches.

Toute autre identification biochimique n'a pu être faite sur ces souches aussi exigentes quant à leurs conditions de culture.

3°) Sérogroupe

Toutes les souches ne sont pas groupables sérologiquement. Avec la souche GaD, seule les souches n° 7 et 10 ont pu être groupées par la méthode de Füller, ces dernières sont respectivement du groupe R et D.

4°) Identification génétique

Notre expérience de Streptocoques déficients n'a pas permis d'observer leur réversion vers une bactérie parentale qui pourrait être identifiée. Il s'agit de formes stables.

Elles sont comparables au mutant Ga déf. 2 qui a été sélectionné in vitro à partir de GaN par un procédé en deux temps, ceci explique pourquoi sa réversion n'a jamais été observée.

Une approche de l'identification génétique pourra être pratiquée grâce aux techniques de génétique moléculaire désormais essentielle en matière de taxonomie bactérienne.

La détermination des relations entre les espèces bactériennes par ces techniques repose sur le principe que la composition en bases nucléotidiq et la séquence de ces bases de l'acide desoxyribonucléique (ADN) détermine l'identité d'un organisme.

Pour des Streptocoques comme pour d'autres germes, il a été prouvé que des bactéries parentales et leurs variants morphologiques étaient identiques quant à leur composition en bases G + c%, une différence dépassant 20 % indiquant une parenté génétique faible ou absente.

Des techniques d'hydratation moléculaire pourraient être ensuite utilisées pour affirmer qu'un variant bactérien et la souche supposée parentale ont des constitutions génétiques identiques.

V - PLACE DANS LA LITTERATURE ET PARMI LES STREPTOCOQUES ATYPIQUES

1°) Streptocoques déficients

Les souches défectives étudiées ici sont caractéristiques par leur satellitisme et leurs exigences de culture. Elles ressemblent à d'autres souches décrites antérieurement.

Chapman a observé des cultures en satellitisme pour des Streptocoques du groupe A, isolés sur la peau d'Indiens vivant dans une réserve du Nord-Minnesota. Certains de leurs caractères sont comparables à ceux de nos Streptocoques déficients : croissance favorisée par l'anaérobiose, le gaz carbonique, les milieux brain-heart ou Todd-Hewitt, les substances réductrice comme le glutathion.

Frenkel et Hirsch ont isolé des malades atteints d'endocardite bactérienne ou d'otite de l'oreille moyenne, quatre souches identiques à nos souches de Streptocoques déficients par leur exigence en groupe thiol. Deux de leurs souches poussaient comme des formes L sur des milieux hyperosmolaire ainsi, les anomalies métaboliques de ces souches peuvent être mises en rappor avec la synthèse de leur paroi. Il est possible qu'il en soit de même pour nos souches.

2°) Formes "L"

Mais nos souches diffèrent des formes L par de nombreux caractères

- elles n'en ont pas la morphologie; bien que certaines cellules de nos cultures aient un aspect globuleux et prennent mal la coloration de Gram, la plupart des bactéries de nos populations sont des cocci Gram positif.

- si certaines de nos souches cultivent dans des milieux pour formes L, leur densité de culture n'est pas comparable avec les milieux enrichis de manière appropriée.

- en satellitisme, les colonies n'ont pas l'aspect caractéristique des formes L en "oeuf sur le plat".

Il est possible que les Streptocoques déficients ne possédant pas la morphologie des colonies L soient une forme de transition, mais il est gênant de les caractériser comme une forme intermédiaire entre des Streptocoques bien définis et un groupe non homogène de bactéries atypiques.

En 1966, les personnes intéressées par les formes L et appartenant à différentes disciplines scientifiques, furent invitées à se réunir dans le Michigan, aux Etats-Unis d'Amérique. Une table ronde traitant des définitions et de la terminologie, commencée le matin, fut dissoute à la tombée de la nuit après mult discussions interminables. La seule décision qui a pu être prise et appliquée depuis ce meeting international fut que chacun devrait définir les termes qu'il emploierait aussi précisément que possible, dans l'espoir de pouvoir s'entendre entre interlocuteurs et de pouvoir comparer les résultats de différents laboratoires.

Nous avons dès l'introduction rappeler ce que nous entendions par formes atypiques. Il faut ajouter que la paroi rigide normale d'une bactérie doit être totalement supprimée pour donner un protoplaste et doit être endommagée d'une manière bien particulière pour devenir l'enveloppe élastique d'un sphéroplaste. Il n'y a pas de distinction précise entre forme L et Protoplaste Sphéroplaste, mais on admet que les formes L peuvent se diviser indéfiniment alors que les protoplastes peuvent grossir, mais sont incapables de se diviser Il existe des formes L instables et des formes L stables qui restent formes L en l'absence de Pénicilline.

L'étude en microscopie électronique des Streptocoques déficients permettra de préciser si leur paroi est intacte, endommagée ou modifiée et dans quelle mesure on pourra les comparer aux bactéries atypiques.

3°) Formes "minute"

Les souches de Streptocoques déficients que nous étudions sont très différentes des Streptocoques "minute", décrits par Long et Hiss et par Deibel et Niven, qui poussent lentement sur gelose au sang sans supplémentation.

4°) Streptocoques anaérobies

Elles sont distinctes des Streptocoques anaérobies et de ceux favorisés par une privation d'oxygène étudiés par Colebrook et Hare. Si la culture de nos souches est favorisée par l'anaérobiose, ils poussent aussi en aérobiose. Si l'acide thioglycolique, agent réducteur, peut faciliter leur croissance, il n'assure pas seul une croissance optimale. De plus, tous les agents réducteurs ne sont pas actifs ; l'acide ascorbique en particulier n'a aucun effet.

5°) Bactéries exigentes

Des variants ayant des exigences de culture spécifiques ont rarement été observés. Nos Streptocoques déficients réclament pour une culture optimale, comme l'ont montré les courbes de croissance et comme l'a réalisé le milieu diphasique, du thioglycolate ou du dithiothreitol ajouté à la L-cystéine ou au glutathion réduit (l'action du sang pouvant répondre à la demande en glutathion réduit). Ces résultats suggèrent l'importance du groupe thiol. CAYEUX, ACAR et CHABBERT désignaient d'ailleurs leurs premières souches sous le terme de "Thiol-Requiring Mutants". Les souches étudiées par la suite ont confirmé l'importance de ce caractère. L'isovitalex qui supplémente très efficacement les milieux est essentiellement composé, en plus des facteurs vitaminiques, de chlorhydrate de cystéine.

Ceci nous encourage à poursuivre notre travail sur les facteurs de croissance nécessaires aux Streptocoques étudiés. S'il s'agit de mutants

affectés sur la synthèse de métabolites essentiels pour la bactérie, la détermination d'un ou de plusieurs facteurs de supplémentation spécifiques caractérisera de façon plus précise les souches isolées et permettra leur rassemblement dans un même groupe défini ou leur distinction en groupes différents. L'existence d'un mutant "thiol-requiring" Ga déf. 2 sélectionné par un procédé en deux temps à partir d'une souche normale laisse envisager plusieurs possibilités quant aux conséquences métaboliques de ces mutations. Les particularités de culture de chacune de nos souches pourraient en être la conséquence.

Les particularités morphologiques et physiologiques qu'il nous est permis d'observer ne sont que l'expression phénotypique du génome bactérien. Il est possible que ces germes soient porteurs d'une modification de leur paroi. Nous les observerons en microscopie électronique. Il est possible que ce défaut de paroi soit en rapport avec l'exigence en radical thiol ou en élément soufre. Nous envisagerons plus loin le rôle possible de cette déficience dans la persistance de la bactérie dans l'organisme.

VI - OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous rapportons l'ensemble des observations des malades chez lesquels ont été isolés les Streptocoques déficients. Nous remercions vivement les divers Chefs de Service Hospitalier qui nous ont très aimablement confié les observations et le matériel de leur service :

Le Docteur J. ACAR, le Professeur Agrégé Ch. BACH, le Professeur Agrégé J. BARIETY, le Professeur Agrégé Cl. BETOURNE, le Professeur Agrégé A. BOUE, le Docteur Ph. CAYEUX, le Professeur J. CAROLI, le Docteur Y. CHABBERT, le Docteur Ph. DAUMET, le Docteur H. DEBRAY, le Professeur J. DI MATTEO, le Professeur Ch. DUBOST, le Docteur A. GERBAUX, le Professeur GILBERT-DREYFUS, le Docteur A. JACQUOT, le Professeur Agrégé C. LAPRESLE, le Professeur P. MAURICE, le Docteur P. PASQUIER, le Docteur R. PICARD, le Docteur Ch. RENDU, le Professeur Agrégé M. VERON.

OBSERVATION N° 2

Madame DU... Pierrette - 39 ans

Au 6e mois de sa première grossesse, récidive d'une chorée de l'enfance. L'auscultation cardiaque est normale. Ce n'est qu'un an plus tard qu'un souffle systolique traduit une insuffisance mitrale très bien tolérée, et Mme D. reste encore 16 ans en Afrique Equatoriale, en bonne santé, en dehors de quelques accès palustres et d'une filariose probable. Trois autres grossesses se déroulent sans problème.

Un an après son retour en France, en juin 1968 apparait une asthénie avec douleurs lombaires irradiant dans les deux cuisses. Un mois plus tard, les douleurs lombaires s'exacerbent, deviennent permanentes avec paroxysmes, résistent aux antalgiques et s'accompagnent d'un état fébrile.

Des radiographies et des tomographies de la colonne lombaire montrent une géode de l'angle antéro-inférieur du corps de L 5, à bords flous et un pincement du disque L5-S1. La VS est accélérée, les hémocultures négatives de même que les sérodiagnostics de Brucellose, Typhoïde et Paratyphoïdes, Rickettsies et Néorickettsies. L'auscultation cardiaque est inchangée. Le diagnostic de Mal de Pott est alors porté et la malade est immobilisée en coquille platrée de septembre 68 à avril 69, le traitement antituberculeux comprend : Isoniazide 300 puis 600 mg par jour et PAS 9 puis 15 gr par jour.

Durant ce traitement, la VS reste accélérée (76-100 en décembre, 56-100 en avril), la température reste aux alentours de 37° avec des clochers à 38-38°5 dont l'un en mars 69 est suivi d'un accès douloureux du gros orteil durant 4 jours, traité par aspirine. Déjà au cours des semaines qui ont précédé l'apparition de ses douleurs lombaires, Mme D. a souffert de deux ou trois accès fluxionnaires de la cheville ou du pied gauche rapportés à une atteinte articulaire peut-être goutteuse malgré une uricémie à 50 mg/l.

En avril 69, lors du premier lever, après une immobilisation de 7 mois, la fièvre réapparait, elle s'accompagne de céphalées et de paresthésies de l'hémicorps droit sans atteinte motrice, d'une vue trouble sans diplopie. Les clichés du squelette montrent une déminéralisation diffuse, la lacune de L5 et une géode à l'emporte pièce de l'os frontal droit. La radio de thorax est normale. Il existe une polynucléose : 13 800 G.B. dont 83 % P.N., VS 35-72. Surtout, il apparait le 7 mai un souffle diastolique d'insuffisance aortique 4/10 au bord gauche du sternum. Le coeur est régulier, la TA 12/7, il n'y a aucun signe d'insuffisance cardiaque. Les hémocultures répétées du 8 au 12 mai sont examinées attentivement et le test de satellitisme pratiqué systématiquement sur les subcultures, ce qui permet d'observer des cocci Gram + en chaînettes qui poussent en satellitisme. Ces Streptocoques ne peuvent être cultivés isolément par repiquage sur les milieux au sang. Il s'agit de la souche DuD.

Le diagnostic de Maladie d'Osler est donc confirmé et le traitement mis en route le 20 mai, associant Pénicilline G 50 millions et Streptomycine 1 gr. Une apyrexie stable est obtenue en moins d'une semaine. Ce traitement est poursuivi 45 jours. Le 5 juin, sous traitement, apparait un faux panaris de la pulpe digitale et l'hémoculture est alors positive, après repiquage en satellitisme.

Après six semaines de traitement par Pénicilline et Streptomycine, les hémocultures sont négatives. L'antibiothérapie est poursuivie encore deux mois en associant : Erythromycine 2 gr, et Tétracycline 2 gr, puis encore trois mois Lincocine 1 gr.

Lorsque Mme DU. est revue en septembre 69, elle est en bonne santé, son auscultation cardiaque est inchangée, sa NFS et sa VS sont normales, 3 hémocultures sont négatives. Les radios et tomos du rachis lombaire montrent un net comblement de la géode. Les dysesthésies de l'hémicorps droit persistent.

OBSERVATION N° 3

L'enfant NO... Manuel, né le 9 novembre 1954, est admis à l'Hôpital le 20 avril 1969. Une insuffisance aortique a été découverte fortuitement en novembre 1963, à l'occasion d'une rhinopharyngite banale, par le médecin qui suivait l'enfant depuis plusieurs années et qui n'avait précédemment pas noté de valvulopathie. Le 4 mars 1964, un examen cardiologique précise que la fuite aortique est de faible volume, sans signes artériels périphériques, sans élargissement de la tension artérielle différentielle (9-5 cm/Hg), sans mouvement de sonnette ventriculo-aortique sous écran. Cette insuffisance aortique est parfaitement tolérée. Le coeur est à peine augmenté de volume sur la radiographie. L'E.C.G. est normal, sans hypertrophie ventriculaire.gauche. L'insuffisance aortique est isolée, sans atteinte mitrale. Malgré l'absence d'antécédents rhumatismaux, de scarlatine et de chorée, en raison de plusieurs angines, de nombreuses otites et d'une

amygdalectomie dans l'anamnèse, on considère que l'étiologie est vraisemblablement rhumatismale. Dans le doute, l'enfant est soumis à l'antibioprophylaxie par la benzathine-pénicilline à raison de 1 200 000 U. par mois. En octobre 1968, ce traitement préventif est spontanément interrompu.

Le 2 avril 1969, 18 jours avant l'hospitalisation, apparition de fièvre ; puis le 10 avril, d'arthralgies du genou et du coude droits, sans signes inflammatoires objectifs. Aucun médecin n'est consulté. L'enfant reçoit de la pénicilline orale pendant 8 jours (la dose n'est pas connue). Le 13 avril, la fièvre est à 38°5 et survient une dyspnée avec toux et expectoration mousseuse striée de sang.

A l'examen d'entrée, le 20 avril 1969, enfant pâle, très fatigué, dyspnéique, fébrile (38°). Auscultation cardiaque : souffle diastolique au 3e espace intercostal gauche, doux peu intense ; souffle systolique apexo-axillaire intense, de timbre grave ; galop proto-diastolique ; éclat du 2e bruit pulmonaire. Tension artérielle : 9-5 cm/Hg.

Radiographie thoracique : cardiomégalie importante, globale, avec débord droit sans double contour visible ; forte convexité du tronc pulmonaire dilatation marquée des deux branches de l'artère pulmonaire ; opacité diffuses et floconneuses à limites floues des 2 champs pulmonaires.

E.C.G. : rythme sinusal ; PR = 0,14 sec. ; pas d'hypertrophie auriculaire ni ventriculaire gauches.

Foie et rate non palpables. Gorge normale. Absence d'éruption cutanée.

Examens biologiques : hémogramme : hématies, 4 200 000 ; hémoglobine, 12,6 gr/l. ; leucocytes, 10 800 ; lymphocytes, 12 % ; monocytes, 7 % ; polynucléaires neutrophiles, 80 % ; éosinophiles, 1 %. V.S. : 1 h. 45 mm, 2 h. 65 mm. Electrophorèse : protides totaux 54 gr/l. ainsi répartis : albumines 56 %, globulines 44 % dont alpha 1, 5 % ; alpha 2, 17 % ; béta, 12 %; gamma, 10 %. Fibrinémie : 5,10 gr/l. Antistreptolysines O : 100 U/ml. Mucoprotéines : 70 mg/l. C réactive protéine absente. Débit minute urinaire : hématies 170 ; leucocytes 670. Trois hémocultures sous pénicillinase, en milieu aérobie et anaérobie, négatives.

Ainsi, à l'insuffisance aortique connue, s'ajoute une insuffisance mitrale importante et sévère déterminant une insuffisance ventriculaire gauche et une hypertension artérielle pulmonaire. La date d'apparition de cette insuffisance mitrale ne peut être fixée entre 1964 et 1964. L'association d'un syndrome arthralgique fébrile et d'un syndrome biologique inflammatoire conduit à poser le diagnostic de cardite aiguë rhumatismale. L'endocardite bactérienne n'est pas retenue en raison des trois hémocultures négatives, de l'absence de signes cutanées, d'hippocratisme digital, de splénomégalie, d'hématurie microscopique et d'augmentation des gamma-globulines.

Traitement commencé le 21 avril 1969 : repos et régime sans sel strict ; digoxine : 0,50 mg ; furosémide : 0,08 gr ; pénicilline G : 1 million I.M. ; prednisone : 80 mg (poids de l'enfant : 50 kg). KCl : 2 gr.

L'évolution sous ce traitement paraît favorable. L'apyrexie est obtenue au 2e jour et se maintiendra jusqu'à la fin du séjour. L'insuffisance cardiaque est réduite au 12e jour du traitement (2 mai 1969) comme en témoignent la disparition du galop proto-diastolique, le nettoyage de l'oedème pulmonaire radiologique et la réduction franche du volume des branches de l'artère pulmonaire. Néanmoins, le syndrome infectieux n'est pas totalement éteint : si la fièvre reste absente, si la V.S. s'est ralentie (1 h. : 12 mm ; 2 h. : 35 mm), l'hémogramme révèle une augmentation de la leucocytose (32 100 G.B.) avec polynucléose neutrophile (83 %) dont la corticothérapie est considérée comme partiellement responsable. D'autre part, une tentative d'interruption du traitement tonicardiaque et diurétique se solde par un retour rapide de l'insuffisance cardiaque (avec apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche sur l'E.C.G.) et la thérapeutique doit être reprise le 14 mai. Ainsi à sa sortie du service le 24 mai, après une hospitalisation de 34 jours, le malade reste en insuffisance cardiaque gauche potentielle, contrôlée par le traitement. L'auscultation orificielle ne s'est pas modifiée. Il est encore sous prednisone, à la dose quotidienne de 70 mg. Il est resté sous antibiothérapie depuis son entrée : pénicilline G : 1 million U. I.M. du 21 avril au 3 mai ; pénicilline V : 2 millions U. du 3 mai au 24 mai.

L'enfant part en maison de convalescence cardiologique où le traitement est reconduit sans changement.

Le 13 juin 1969, il est renvoyé à l'hôpital à l'occasion d'une poussée fébrile à 38° et de douleurs du mollet gauche. A l'examen :
1°) Eruption purpurique siégeant sur le dos des mains et des pieds, sur l'abdomen et la racine des cuisses ;
2°) Syndrome ischémique du membre inférieur gauche avec disparition des pouls pédieux et tibial postérieur, aplatissement de la courbe oscillométrique et réduction de l'indice à 1/4 de division sur l'appareil de Pachon ;
3°) Absence de modification clinique, radiologique et électrocardiographique de la cardiopathie ;
4°) Absence de splénomégalie et d'hippocratisme digital.

Le syndrome d'oblitération artérielle et le purpura, survenus au cours d'une cardiopathie fébrile, font porter le diagnostic d'endocardite bactérienne. Ce diagnostic est prouvé le 23 juin par 3 hémocultures positives au Streptocoque non hémolytique et non groupable : Streptocoque mitis. Aussitôt, les corticoïdes sont diminués progressivement afin d'être arrêtés et un traitement par la Pénicilline G (40 millions en perfusion I.V. continue) et la Streptomycine (1 gr) est entrepris. L'étude du pouvoir bactéricid révélant que la meilleure association est représentée par l'adjonction à la pénicilline de gentamicine, celle-ci remplace la streptomycine, à la dose de 80 mg, le 27 juin 1969.

L'évolution sous ce traitement n'est pas satisfaisante. La fièvre, après avoir disparu, se décale à nouveau à 37°6 avec un clocher transitoire à 38°5. La leucocytose reste élevée à 16 900 dont 86 % de polynucléaires neutrophiles. La V.S. est de 27 mm en 1 h., de 63 mm en 2 h. L'insuffisance cardiaque devenue globale s'aggrave progressivement malgré une thérapeutique d'attaque. Le traitement tonicardiaque se heurte de plus, le 6 juillet, à une intoxication digitalique (vomissements, et périodes de Luciani-Wenckebach sur l'E.C.G.).

Le 9 juillet, il est évident que l'insuffisance cardiaque est irréductible. L'oedème pulmonaire progresse. Surviennent des périodes transitoires de fibrillation auriculaire. L'insuffisance rénale fonctionnelle élève l'azotémie à 0,64 gr/l. Le traitement médical ne peut être correctement mené du fait de l'intolérance du myocarde à la digitaline. Malgré la persistance du syndrome infectieux (reprise de la fièvre, exagération de la leucocytose à 20 000, 2 hémocultures faites les 9 et 11 fuillet restant toutefois négatives), la décision chirurgicale est prise le 11 juillet, sans cathétérisme. On discute le siège de la localisation bactérienne. La greffe aortique paraît peu probable du fait de l'absence de modification du souffle diastolique et de signes artériels périphériques. Par contre, l'insuffisance mitrale apparaît majeure et hémodynamiquement responsable de l'insuffisance cardiaque en raison de l'intensité du souffle systolique, de la forte hypertension pulmonaire (2e bruit pulmonaire éclatant) et de la silhouette cardio-vasculaire radiologique avec large débord droit, forte convexité de l'arc moyen gauche et dilatation importante des branches de l'artère pulmonaire. L'intervention est réalisée en urgence, le 12 juillet 1969.

Compte-rendu opératoire : Sternotomie médiane verticale sans ouverture pleurale. A l'ouverture du péricarde, évacuation d'un épanchement sérofibrineux de moyenne abondance. L'oreillette gauche est nettement dilatée et fait saillie vers la droite. Un thrill systolique étalé et puissant y est perçu. L'aorte par contre est peu déroulée, aucun thrill n'y est ressenti.

Contrôle pré-opératoire des pressions : il confirme l'existence d'une insuffisance mitrale pure, et l'absence hémodynamique de lésions aortiques. Il n'existe en effet aucun gradient systolique ventriculo-aortique, et la pression diastolique périphérique est à un niveau normal.

Installation d'une circulation extra-corporelle entre les deux veines caves et l'aorte ascendante, clampage aortique, fibrillation ventriculaire electriquement induite, immersion de sérum glacé dans la cavité péricardique.

Une large auriculotomie gauche conduit sur des lésions mitrales intenses : la grande valve mitrale est totalement désinsérée de l'anneau

mitral, un certain nombre de cordages sont rompus, des végétations sont suspendues à ce reliquat valvulaire, l'anneau mitral est peu dilaté, et la petite valve mitrale est strictement intacte. Dans ces conditions, la grande valve mitrale, ou du moins ce qu'il en reste, est réséquée. Une valve de Starr mitrale n° 2 est implantée par une série de surjets complétés par des points séparés. L'oreillette gauche est ensuite refermée.

Après déclampage aortique, le coeur est défibrillé facilement, et assure rapidement une pression artérielle efficace qui permet d'arrêter la C.E.C.

Le contrôle post-opératoire des pressions confirme le bon fonctionnement de la prothèse mitrale, et ne met pas en évidence de lésion aortique hémodynamiquement notable. Il est dès lors décidé de s'abstenir de tout acte sur l'orifice aortique.

Après implantation de deux électrodes sur la face inférieure du ventricule droit en vue de contrôler d'éventuels troubles du rythme post-opératoires, le péricarde est suturé sur un drain aspiratif, le sternum est fermé sur un drain médiastinal, paroi plan par plan.

Examen bactériologique et histologique : Les cultures aérobies et anaérobies effectuées sur les broyats valvulaires ont montré la présence de cocci gram positif, en chaînettes, rappelant la morphologie du Streptocoque. Les subcultures ne permettent pas la croissance du germe. La culture en satellitisme permet d'identifier cette souche comme Streptocoque défectif : souche NoD. L'examen histologique porta sur des fragments intéressant un tissu valvulaire mince, très nécrosé, en bordure duquel il existait de petites ulcérations revêtues par un enduit fibrineux. Le tissu était remanié par une sclérose hyaline et l'on notait des cellules inflammatoires nombreuses, polymorphes, sans aspect spécifique et de nombreux amas de cocci Gram +.

Les suites post-opératoires sont satisfaisantes. L'opéré est extubé le 2e jour. Le traitement antibiotique est poursuivi pendant 37 jours après l'intervention : céfatoline 4 gr, et gentamicine 60 mg, pendant 17 jours, puis ampicilline 3 gr et streptomycine 0,50 gr les 20 jours suivants.

La digitaline est donnée pendant 44 jours à raison de 0,2 mg un jour sur deux, puis arrêtée. Les antivitamines K sont prescrites le 3e jour post-opératoire.

L'amélioration est rapide. L'apyrexie est obtenue au 6e jour post-opératoire. L'hémogramme revient vers la normale le 3e jour (4 020 000 hématies, 7 880 leucocytes). L'insuffisance cardiaque est réduite. Trente-cinq jours après l'opération, les opacités pulmonaires oedémateuses se sont totalement nettoyées, le volume cardiaque a considérablement diminué, le rapport cardio-thoracique étant inférieur à 1/2. L'auscultation perçoit les bruits de la valve, sans fuite systolique, et d'autre part, le souffle diastolique d'insuffisance aortique. T.A. : 12-7 cm/Hg.

Le 24 janvier 1971, 18 mois après l'intervention, l'insuffisance mitrale est parfaitement corrigée comme l'atteste l'absence de souffle systolique apexien et de saillie auriculaire gauche sous écran. L'insuffisance aortique reste bien tolérée. T.A. : 11-6 cm/Hg. En radioscopie, dilatation ventriculaire gauche modérée. Sur l'E.C.G., absence d'hypertrophie ventriculaire gauche. Sans autre thérapeutique que le traitement anticoagulant, l'enfant ne ressent aucune gêne fonctionnelle. Il monte facilement 4 étages et peut jouer au tennis. Il a repris des activités scolaires normales.

OBSERVATION N° 4

M. C... André - 69 ans

Insuffisance aortique rhumatismale connue depuis l'âge de 17 ans et bien tolérée de 1918 à 1969.

En novembre 1969, un épisode fébrile avec élévation thermique à 40° est considéré comme grippal et traité comme tel (ce traitement n'a pu être précisé). La guérison est obtenue en 15 jours, mais à partir de cette date, le malade souffre d'une dyspnée d'effort. Quelques semaines plus tard, apparaît une fébricule à 38°, des douleurs de type angineux et en février 1970, l'altération de l'état général est manifeste ainsi que l'insuffisance cardiaque.

M. C. est hospitalisé début avril 1970 : sa température atteint 38°, il est pâle, asthénique, anorectique, il n'a pas de splénomégalie, pas de signes cutanés ni neurologiques.
A l'examen cardiaque : choc apexion en dome avec galop présystolique ; souffle diastolique 4/6, maximum au 4e espace intercostal gauche et au foyer aortique, irradiant vers la pointe ; souffle systolique apexo-axillaire 3/6 d'insuffisance mitrale. E.C.G. : rythme sinusal ; HVG discrète, allongement de PR : bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré. Radiologiquement, le coeur est peu augmenté de volume. Il existe une hypertrophie ventriculaire gauche, un important déroulement aortique et en scopie un mouvement de sonnette ventricule gauche - aorte. La plèvre et le poumon sont normaux. Un traitement digitalique et un régime désodé sont institués dès l'entrée du malade, le diagnostic d'endocardite bactérienne est suspecté et plusieurs hémocultures sont pratiquées en même temps que d'autres examens. Hémogramme : hématies 3 300 000 ; hémoglobine 8,80 gr/l. ; leucocytes 8 300 ; polynucléaires neutrophiles 79 % ; V.S. 61 - 101. Le culot urinaire est stérile ; il existe une hématurie microscopique ; le F.O. est normal.

Trois hémocultures du 8 avril se troublent et au Gram, on constate la présence de cocci Gram + en diplocoques et en courtes chaînettes. Le

repiquage de ces hémocultures est impossible sur les milieux habituellement utilisés pour les Streptocoques. La pratique du satellitisme permet la culture de Streptocoques défectifs.

Le traitement antibiotique associant Pénicilline G : 50 millions U. et Streptomycine : 1 gr. est commencé le 15 avril. Le lendemain, le malade est apyrétique, mais il fait une crise d'épilepsie généralisée au décours de laquelle on ne retrouve pas de signe de localisation clinique ou électrique, mais les troubles de la conscience persistent. Le liquide céphalo-rachidien comprend 6 éléments/mm3, il est stérile. Le 19 avril, la température s'élève à 38°, les crises d'épilepsie généralisée se répètent, le malade fait un oedème aigu pulmonaire et meurt.

La vérification anatomique découvre des cavités droites normales, une oreillette gauche de volume normal à l'endocarde épaissi et blanchâtre, la cavité ventriculaire gauche est peu dilatée, le myocarde ventriculaire modérément hypertrophié. Il existe des cicatrices ischémiques antéroapicales et postérolatérales. La greffe oslérienne valvulaire est mitrale et aortique avec large diffusion locale vers le septum membraneux et le rideau sous sigmoïdien. En effet, macroscopiquement les sigmoïdes aortiques sont épaissies, scléreuses avec enroulement de leur bord libre. Elles présentent de petits nodules calcifiés sur leur face endocavitaire. Les lésions d'aspect rougeâtre, verruqueux, mamelonné, ulcéro-végétantes, non friables et recouvertes de caillots adhérents, siègent 1 cm au-dessous du bord libre des sigmoïdes : sur la sigmoïde gauche s'étendant sur le septième membraneux, sur la sigmoïde postérieure descendant sur la face postérieure de la grande valve mitrale jusqu'à la commissure. La grande valve mitrale a un aspect épaissi et blanchâtre, son bord libre apparait induré. Il existe de minimes lésions de l'appareil sous-valvulaire : épaississement, raccourcissement et coudure de quelques cordages au niveau du pilier antérieur. Il existe des embolies hépatiques et rénales. La rate est congestive 220 gr, ferme, avec hyperplasie de la pulpe blanche et deux infarctus sur la face externe et le pôle inférieur.

Microscopiquement : valvulite inflammatoire granulomateuse détruisant les sigmoïdes aortiques et touchant partiellement la grande valve mitrale. Diffusion sur l'endocarde au contact du septième membraneux et infiltration partielle de celui-ci par des polynucléaires, infiltration granulomateuse du septum, avec atteinte du noeud de Tawara. Faisceau de Hiss non visible dans sa partie muqueuse, mais altération dégénérative ancienne importante au niveau de la division et de la branche gauche avec multiples calcifications. Infiltration à polynucléaires de la branche gauche.

Aucun examen bactériologique n'a été fait à partir des valves cardiaques.

OBSERVATION N° 5

Monsieur D... Jack - 33 ans est hospitalisé en février 1971 pour une maladie d'Osler sur une cardiopathie d'origine indéterminée.

C'est à 27 ans, en 1964, qu'a été découvert un souffle systolique avec une très discrète HTA, qu'est survenu aussi un épisode fébrile inexpliqué, cédant spontanément après une huitaine de jours.

En 1967, une exploration dynamique très complète, comportant cathétérisme droit et gauche avec prise des pressions, étude du trajet des sondes, phonocardiogramme endocavitaire et cinéangiocardiographie gauche, n'a pas permis de conclure à un diagnostic précis de cette cardiopathie. Le doute persistait entre insuffisance mitrale, bien qu'elle ne soit pas objectivée par l'angiographie gauche, et CIV bien que la sonde ne perçoive pas de souffle dans le ventricule droit.

En janvier 1971, s'est installé une fièvre à 38°5 associée à une anémie et une splénomégalie. Le diagnostic d'Osler est confirmé par la

positivité de 10 hémocultures à un Streptocoque non hémolytique, déficient, ne cultivant lors des repiquage qu'en satellite d'un autre germe. Le traitement associant Pénicilline G 50 M. et Streptomycine 2 gr prescrit dès le 15 février est remplacé le 25, en fonction de l'étude du pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques sur ce germe, par Erythromycine 2 gr et Tétracycline 2 gr. jusqu'au 15 avril. L'évolution clinique est très simple : l'apyrexie complète est obtenue dès le passage au traitement par Tétracycline et Erythromycine, il n'y a jamais eu de signe d'insuffisance cardiaque, la splénomégalie disparait, la V.S. revient progressivement à la normale, l'anémie persiste plus d'un mois autour de 3,5 millions.

L'auscultation cardiaque ne s'est pas modifiée : il existe un souffle holosystolique 4-5/10 de régurgitation à irradiation axillaire et endapexienne. Le coeur est un peu augmenté de volume, avec une oreillette gauche non expansive à la systole. La transparence pulmonaire est normale. L'E.C.G. montre une discrète hypertrophie biventriculaire.

M. D... a été revu un an plus tard en parfaite santé, un nouveau cathétérisme a permis d'affirmer l'insuffisance mitrale.

OBSERVATION N° 6

Monsieur V... Gérard - 27 ans

Rétrécissement aortique probablement congénital, connu depuis l'âge de 6 ans, dont la tolérance est devenue médiocre en juillet 1969, les troubles fonctionnels associant des crises d'angor d'effort, des douleurs de primodécubitus et une dyspnée d'effort. Le cathétérisme cardiaque fait à cette époque confirme le rétrécissement aortique calcifié serré et une petite insuffisance mitrale. L'intervention chirurgicale est refusée par le malade.

C'est en novembre 1971, que vient se greffer une endocardite d'Osler. Elle débute par une fièvre à 38°5 et un frisson intense. Monsieur V. reçoit pendant 5 jours une antibiothérapie orale sans aucune efficacité puis deux injections I.M. de Pénicilline G 2 millions. Il est alors hospitalisé, plusieurs hémocultures sont faites, l'une d'elles permet d'isoler un Streptocoque du groupe D sensible à la Pénicilline. Le traitement prescrit dès le 25 novembre comprend 60 millions de Pénicilline G et 1 gr. de Streptomycine. Des douleurs articulaires se manifestent avec atteinte inflammatoire de l'articulation temporo-maxillaire gauche et des interphalangiennes de la main droite. Une chute de la T.A. nécessite une perfusion d'aramine et Monsieur V. est rapproché d'un centre chirurgical.

A l'examen clinique, le 1er décembre 1971, alors que la fièvre dépasse 39°, on note une pâleur importante, une dyspnée au repos avec présence de râles crépitants aux deux bases pulmonaires, le coeur est régulier, rapide (130/mn), au foyer aortique un souffle méso-systolique 3/10 est rude et rapeux, il irradie vers les creux sussternaux, la diastole est libre, à la pointe il existe un souffle systolique 2/10 irradiant faiblement dans l'aisselle et un galop protodiastolique. La radio thoracique montre une cardiomégalie avec hypertrophie ventriculaire et auriculaire gauche, une transparence pulmonaire diminuée et des culs de sac pleuraux émoussés. Sur l'E.C.G., un rythme sinusal, une hypertrophie ventriculaire gauche et un bloc de branche incomplet gauche. La TA est à 9,5/6, il existe une hépatomégalie, pas de splénomégalie. N.F.S. : 3 700 000 G.R., 17 600 G.B. dont 95 % PN, V.S. 33-60, fibrine 14 gr/l., urée 0,65 gr/l. hyper-alpha 2 et gammaglobulinémie.

L'indication opératoire est formelle dans des délais relativement brefs étant donné la défaillance circulatoire, alors que le problème infectieux n'est pas encore résolu. La Pénicilline est remplacée par 8 gr d'ampicilline.

L'intervention chirurgicale a lieu le 6 décembre. Les lésions sont abordées par une aortotomie oblique basse. Il s'agit d'une sténose aortique

extraordinairement serrée et massivement calcifiée. L'étiologie congénitale est difficile à affirmer, il n'existe pas d'aspect de bicuspidie, à l'emplacement des valves, il existe trois masses calcaires extrêmement épaisses, soudées les unes aux autres et ne laissant au centre qu'un étroit chenal. L'ensemble de ces reliquats calcaires sont excisés aux ciseaux et l'on perçoit alors d'emblée une coulée calcaire sur la grande valve mitrale et sur le septum interventriculaire. Cette coulée calcaire ainsi que les massifs calcaires sont soigneusement grattés à la pince et à la curette. On obtient ainsi un anneau aortique pour admettre une prothèse de Starr à bille plastique n° 10.

Les suites opératoires sont marquées par des troubles du rythme. Une semaine après l'intervention, il existe encore un décalage thermique qui disparait après arrêt des perfusions, l'antibiothérapie comprenant à partir du 14 décembre et jusqu'au 29 décembre 2 gr d'Ampicilline, 2 gr de Pristinamycine. Sur le plan cardiaque, la cardiomégalie régresse, la T.A. est à 12/9, il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque, l'hépatomégalie a régressé. Le rythme cardiaque est sinusal avec PR 16/100, les bruits de valve sont normaux.

La mise en culture des valves aortiques après broyage permet d'isoler un Streptocoque qui pousse en satellitisme.

L'examen anatomopathologique note un épaississement important des valves avec sclérose, ulcération de surface, perméation vasculaire et fréquents dépôts hématiques. On remarque un afflux hystiocytaire important et la présence de petits dépôts d'éléments bactériens.

OBSERVATION N° 7

Mademoiselle P... Annick - 40 ans

Sans aucun antécédent streptococcique connu, dans la famille de Melle P., 4 enfants sur 10 ont un souffle systolique bien supporté. Pour elle, le souffle n'a été découvert que trois mois auparavant fortuitement. En décembre, sans manifestation inflammatoire, chute d'une dent à pivot, posée il y a 5 ans. Un seul antécédent majeur : hystérectomie élargie en 1960 et radiothérapie pour tumeurs végétantes ovariennes bilatérales.

Brutalement, le 15 janvier 1972, apparaissent une fièvre et une asthénie croissante avec amaigrissement. A l'examen clinique, pâleur des téguments, température : 38°5, T.A. 12-5/8, pouls à 90. Le souffle systolique est entendu à la pointe du coeur et au bord gauche du sternum, il n'irradie pas dans l'aisselle. Il n'y a pas de splénomégalie. Sur la radiographie thoracique de face, l'arc moyen gauche est rectiligne, en oblique antérieur droite et gauche, l'oreillette gauche et le ventricule gauche sont normaux. L'E.C.G. est normal. La V.S. est accélérée : 70-100, N.F.S. : 4 600 000 G.R. avec 11 gr/l. l'hémoglobine et 3,3 % de réticulocytes, 3 900 G.B. dont 74 % P.N., 370 000 plaquettes, pas d'hématurie microscopique.

Le diagnostic de Maladie d'Osler suspecté, plusieurs hémocultures sont pratiquées et ensemencées sur des milieux habituels et des milieux enrichis.

Les hémocultures du 25, 27 et 28 janvier sont positives. Le streptocoque isolé de différents milieux pousse en satellitisme et sur les milieux enrichis en extrait de levure, il ne cultive pas seul sur gélose au sang. Un extrait de Füller permet son identification sérologique : groupe R. L'étude in vitro de sa sensibilité aux antibiotiques montre une activité bactéricide de l'association : Pénicilline - Streptomycine.

Le traitement est commencé le 28 janvier, il associe : Pénicilline G 50 millions et Streptomycine 1 gr. Dès le troisième jour, l'apyrexie est

obtenue. Les hémocultures du 30 et 31 janvier et du 1er février, conduites de la même manière que les précédentes sont stériles.

L'association Pénicilline-Streptomycine est prescrite du 28 janvier au 21 février puis relayée par Erythromycine 1 gr et Streptomycine 1 gr du 22 février au 6 mars.

Melle P. est revue trois semaines après l'arrêt du traitement, puis un et deux mois plus tard, sa guérison est définitive.

OBSERVATION N° 8

Monsieur S... Henri - 54 ans

R.A.A. à l'âge de dix ans sans manifestation cardiaque, ce n'est qu'en 1969 qu'un souffle systolique est reconnu. Fumeur, M. S. a été soigné à plusieurs reprises pour des bronchites. Il a un adénome prostatique sans grand retentissement fonctionnel, n'a jamais eu d'infection urinaire, une UIV montrait en 1970 l'empreinte prostatique et une dilatation urétérale pelvienne.

La maladie de M. S. commence en décembre 1971 par des lombalgies sans irradiations traitées par le repos au lit et des antalgiques. Sur les radiographies du rachis lombaire, il existe un pincement de l'interligne L4-L5, une lombarthrose diffuse et une coxarthrose débutante à droite. La V.S. est accélérée : 55-82 et progressivement une dyspnée d'effort se manifeste pour deux étages. En janvier 1972 apparaît une fièvre (38-39°5) avec sueurs et asthénie, tachycardie à 92, T.A. 11/7. L'examen du coeur reste inchangé ; la NFS : 4 millions G.R., 6 100 G.B. dont 78 % P.N.

Le 2 février, après avoir fait une hémoculture qui restera négative, une antibiothérapie est prescrite comportant pendant 8 jours l'asso-

ciation : trimethoprime-sulfaméthoxazole et Hetacilline. A l'arrêt de ce traitement, la température remonte à 38°.

M. S. est hospitalisé le 2 mars, il est fébrile (38°), anxieux, il se plaint d'une douleur de l'hypochondre droit. L'examen pulmonaire est normal, il n'existe pas de splénomégalie, d'anomalie des téguments, l'examen neurologique est normal, la T.A. 14/7, il existe un frémissement systolique à la palpation de la pointe du coeur, à l'auscultation un souffle systolique en écharpe, maximum à l'apex, irradiant dans les vaisseaux du cou, le long du bord droit du sternum et dans l'aisselle, mésosystolique. L'E.C.G. est normal. Sur la radio du thorax : cardiomégalie avec saillie de l'arc inférieur gauche, l'hypertrophie du ventricule gauche est confirmée par les incidences obliques, aorte discrètement élargie et déroulée, les poumons sont clairs. Le diagnostic d'Osler sur I.M. rhumatismale est envisagé, les hémocultures sont répétées entre le 2 et le 4 mars, elles sont positives. Le Streptocoque isolé est un Streptocoque défectif qui ne cultuve pas sur les milieux habituels, il donne une culture assez dense en satellitisme et sur milieux enrichis en isovitalex.

La N.F.S. montre 4 840 000 G.R., 13,9 gr/l. d'hémoglobine, 7 700 G.B. avec 84 % Polynucléaires neutrophiles, V.S. : 28-54, HLM normal Il n'existe pas de rétinite septique au fond d'oeil, les urines sont stériles, les examens stomatologique et ORL sont normaux. La fibrine : 4,6 gr/l., discrète hyper-alpha 2 et gammaglobulinémie respectivement à 9 et 16 gr/l. L'U.I.V. est normale, il n'y a pas de résidu vésical.

L'association Pénicilline G 40 millions et Streptomycine 1 gr prescrite le 4 mars est arrêtée le 7 en raison d'une intolérance à la Pénicilline, et remplacée par Erythromycine 3 gr et Tétracycline 4 gr du 7 mars au 16 avril. Pendant les trois premières semaines de traitement, la température se maintient entre 37°3 et 37°8, les hémocultures pratiquées entre le 17 et le 29 mars sont stériles. Les tomographies de la région lombaire montrent outre le pincement discal, des géodes à bords flous

des plateaux vertébraux adjacents. L'antibiothérapie est prescrite pendant un total de six semaines.

Après l'arrêt du traitement le 16 avril, l'apyrexie se maintient, l'auscultation cardiaque ne s'est pas modifiée. Un mois plus tard à son retour de convalescence, il n'existe aucun signe d'insuffisance cardiaque, l'ECG ne montre qu'une hypertrophie auriculaire gauche, la radiographie : un volume cardiaque modérément augmenté aux dépens du ventricule gauche, une discrète saillie de l'oreillette gauche.

Bien que son endocardite apparaisse guérie et que son état de santé soit tout à fait satisfaisant, M. S. fait au décours de cette maladie un syndrome dépressif nécessitant la prise de Tranxène et Laroxyl.

OBSERVATION N° 9

Monsieur T... Robert, 75 ans, a de la fièvre depuis plus de trois mois lorsqu'il consulte à l'hôpital en juin 1972. Il a maigri de 3 kg, a perdu l'appêtit et est très asthénique.

Au mois de mars, un diagnostic de grippe avait été porté et la température s'était normalisée après quatre jours d'un traitement antibiotique à base de cycline. Quelques jours plus tard, la fièvre remonte, s'accompagne de frissons, de douleurs abdominales. En avril, Monsieur T. reçoit du thiophénicol pendant 8 jours. La fièvre réapparait dès l'arrêt du traitement.

En juin, à l'examen clinique, il n'existe pas de splénomégalie, pas de signe cutané ; on entend à la pointe du coeur un souffle systolique connu déjà depuis une dizaine d'années. Le F.O. est normal ainsi que

l'examen neurologique, alors même que Monsieur T. a eu une amaurose fugace huit jours auparavant. La radio thoracique est normale, les urines sont stériles. L'hémogramme est normal, la V.S. moyennement accélérée.

Le diagnostic le plus probable est celui d'une endocardite d'Osler, une porte d'entrée possible pouvant être un abcès dentaire traité en janvier 1972. Malgré une température atteignant 39, 10 hémocultures restent négatives. Mais du fait de la forte présomption d'endocardite bactérienne est entrepris le 22 juin une antibiothérapie associant Pénicilline G : 30 millions U. et Gentamicine 160 mg. Dès le lendemain, la température se normalise.

Ce n'est que la pratique systématique d'un satellitisme, à partir des hémocultures faites avant traitement qui permit d'isoler un streptocoque déficient et d'ajuster la thérapeutique. Le 30 juillet, la Gentamicine est remplacée par 1gr de Streptomycine, maintenue en association avec la Pénicilline jusqu'au 31 août.

OBSERVATION N° 10

Madame S... Yvette - 71 ans est hospitalisée en octobre 1972 pour une fièvre qui persiste depuis plusieurs mois avec altération de l'état général et anémie. La date du début de la maladie est imprécise, diverses investigations avaient été faites au mois d'août, notamment des radiographies du thorax et du tube digestif, une intradermo réaction à la tuberculine, aucun diagnostic n'avait été fait, aucun antibiotique n'a été prescrit.

Mme S. est hypertendue de longue date et un souffle cardiaque lui a déjà été signalé. Lors de l' examen clinique, en octobre, on constate une fièvre à 38-39° C, une asthénie importante, une splénomégalie, l'absence de signe cutané ou de signe de défaillance cardiaque. Le coeur est rapide

et régulier, un souffle systolique est entendu au bord gauche du sternum. La T.A. est à 15/8. Au fond d'oeil : signe du croisement et petits exsudats blanchâtres disséminés sur toute la rétine.

Il existe une anémie hypochrome, la leucocytose est normale, de même que le chiffre des plaquettes. La V.S. est accélérée (65-100). L'endocardite d'Osler est très probable. Aucune porte d'entrée n'est décelée, 12 hémocultures sont faites alors que la courbe de température dessine des pics à 39°. Le traitement antibiotique est entrepris dès le 12 octobre, il comporte 50 millions de Pénicilline G et 1 gr de Streptomycine. En moins de 48 heures, la température est redescendue à 37°.

Au 6e jour de ce traitement apparait un érythème généralisé par intolérance à la Pénicilline, il s'accompagne d'une remontée thermique à 39. On apprend de plus que plusieurs ballons d'hémoculture ont poussé : dans 4 ballons cultivent à la fois un Streptocoque et un Staphylocoque coagulase (-) Dnase (-), dans d'autres hémocultures aérobies sont isolés d'autres Straphylocoques blancs. Un antibiogramme a été rapidement fait à partir d'un Staphylocoque, alors que le Streptocoque ne cultive pas lors des repiquage.

Le 18 octobre, le traitement a donc été modifié, il comprend : 12 gr de Céphalotine et 160 mg de Gentamicine. Mais la fièvre reste à 38° pendant une semaine. Dans le but d'avoir une action antibiotique sur le Streptocoque, qui, à partir de chaque hémoculture, a pu être isolé en satellitisme, le traitement est de nouveau modifié : Erythromycine 2 gr et Tétracycline 2,5 gr, au 3e jour, l'apyrexie est de nouveau observée. Le streptocoque défectif est du groupe D.

C'est à cette date que l'on perçoit, en plus du souffle systolique maximum au 4e espace intercostal gauche, irradiant peu dans l'aisselle et irradiant dans les vaisseaux du cou, un souffle diastolique au bord gauche du sternum ; il s'agit donc d'une insuffisance aortique.

L'état général de la malade ne suit pas la courbe de température qui reste à 37°,pendant encore 3 semaines, Mme S. reste très asthénique et apathique, des troubles digestifs obligent l'interruption des thérapeutiques orales. C'est ainsi, qu'après désensibilisation, l'association antibiotique Pénicilline - Streptomycine puis Pénicilline - Gentamicine est prescrite. Le 17 novembre apparaissent des troubles de la conscience, la situation s'aggrave rapidement vers le coma et le décès le 22 novembre.

La vérification anatomique ne permet pas de déceler les causes de cette évolution rapide. Il existe des lésions d'endocardite ulcéreuse et végétante sur les valves aortiques, l'orifice mitral est normal.

OBSERVATION N° 11

Monsieur C... Justin - 53 ans a été suivi pendant 4 mois environ pour un état fébrile inexpliqué avant que le diagnostic de maladie d'Osler ne soit porté. Ce malade sans antécédent streptococcique, et sans cardiopathie connue, souffre en juillet 1972 de douleurs articulaires des hanches, des genoux et du rachis cervical, ces douleurs s'accompagnent de fièvre et un traitement anti-inflammatoire et antibiotique (Gentamicine puis association de sulfaméthoxazole et trimétoprime) est prescrit.

En octobre 1972, les articulations proximales des membres sont de nouveau douloureuses, de même que le rachis lombaire, il existe une fièvre, une splénomégalie, un hippocratisme digital, un souffle systolique au foyer aortique. Les examens biologiques montrent une anémie hypochrome, une leucocytose à 5 300 avec une formule normale, une VS à 60, une hyper-alpha 2 et béta globulinémie. Le test au latex est positif, le Waaler Rose et la recherche de cellules de Hargrave sont négatifs. L'antibiothérapie a été suspendue et 5 hémocultures mettent en évidence un Streptocoque D Faecalis. L'endocardite d'Osler évolutive se trouve encore confirmée par l'apparition

d'un souffle diastolique et d'un oedème pulmonaire, alors même qu'une antibiothérapie adaptée : Pénicilline G 50 millions + Streptomycine 1,5 gr par jour est administrée depuis plusieurs jours et que la courbe thermique s'est infléchie. Ce premier épisode de défaillance cardiaque est jugulé, de même que des troubles du rythme à type d'extra-systoles ventriculaires. Sur plan infectieux, l'étude du pouvoir bactéricide du sérum le montre trop faible et la première association prescrite depuis 26 jours, est remplacée le 1er décembre par Ampicilline 12 gr + Gentamicine 160 mg. La température reste à 37° 5. Après 50 jours de traitement, les antibiotiques sont arrêtés. Le 28 décembre, la température se normalise mais la situation hémodynamique s'est aggravée et l'indication opératoire est discutée.

Le 16 janvier 1973, M. C. est donc hospitalisé dans un service de cardiologie parisien. La fièvre est de nouveau à 38°. On note à l'examen clinique une asthénie avec amaigrissement de 10 kg depuis six mois, une anémie, polypnée, oedème subaigu pulmonaire, le coeur est rapide, régulier, le souffle diastolique a un timbre musical prolongé 4/10, il existe un galop et un foie douloureux non expansif à la systole. La radio de thorax confirme le poumon cardiaque, la cardiomégalie aux dépens du ventricule gauche, l'aorte est déroulée. L'E.C.G. montre une hypertrophie ventriculaire gauche, un bloc de branche incomplet gauche, des troubles de la repolarisation. Depuis une semaine, la situation s'est donc aggravée sur le plan hémodynamique et il apparait que le processus infectieux n'est pas entièrement résolu, en plus de la réascension thermique 18 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie, on note un purpura pétéchial, une splénomégalie. La V.S. est à 70 à la première heure, l'anémie est à 2 900 000 G.R., on compte 5 400 G.B. dont 78 % P.N. il existe une hyper-alpha 2 et une hypergammaglobulinémie. Il n'y a pas de rétinite septique et les hémocultures restent négatives. Une insuffisance rénale s'accentue encore lorsque le 18 janvier le coeur passe en arythmie complète par fibrillation auriculaire et que l'état de décompensation cardiaque oblige l'intervention chirurgicale en urgence le 19 janvier, le malade reçoit depuis 24 heures 50 millions de Pénicilline G et 1 gr de Streptomycine.

Compte-rendu opératoire : "Les lésions de l'orifice aortique consistent en une destruction des trois valves sigmoïdes avec présence de végétations d'allure cicatricielle (calcifications) ; présence de mutilations valvulaires au niveau des trois valves. Exérèse. Après celle-ci, on note la présence d'une cavité abcédée clivant l'anneau aortique au niveau de la valve coronaire droite. Curetage de cette cavité. A l'exploration de la grande valve mitrale, on découvre une perforation à l'emporte-pièce en plein centre ; cette perforation d'environ 2 à 3 mm de diamètre est suturée. De plus, il existe une rupture d'un cordage secondaire qui est réséqué. On décide de ne pas faire l'exérèse de la valve mitrale étant donné le caractère cicatriciel des lésions. Mise en place d'une valve de Starr aortique n° 11 à bille de Silaste fixée par une couronne de points séparés".

Les suites opératoires ont été marquées essentiellement : par une insuffisance rénale qui existait déjà avant l'intervention et qui a diminué rapidement, par des troubles du rythme et par un encombrement bronchique important. L'antibiothérapie a été poursuivie en ajustant les doses en fonction de l'insuffisance rénale : Ampicilline 4 gr au 19 au 28 janvier puis 12 gr jusqu'au 10 février et Streptomycine 1 gr jusqu'au 30 janvier. Un épanchement péricardique a disparu progressivement sous corticothérapie. Une infection urinaire à Colibacilles a fait encore prescrire de l'Ampicilline pendant 15 jours.

M. C. est revu en mars 73 au retour d'une convalescence sans problème, le rythme cardiaque est rapide mais régulier sans signe de décompensation circulatoire, l'auscultation est celle d'une valve de Starr aortique, la température et la V.S. sont normales.

Au laboratoire, à partir du broyat de valve aortique, on a isolé une colonie de taille normale de Streptocoques D faecalis et quelques colonies en satellitisme. On a donc retrouvé le germe responsable du processus infectieux et déjà isolé des hémocultures de départ et un Streptocoque poussant en satellitisme qui n'a pas pu être groupé.

L'examen histologique des fragments de valve montre des zones de nécrose avec calcifications métaplasiques, une infiltration inflammatoire polymorphe avec quelques foyers purulents, quelques aspects de réaction à corps étranger avec des éléments histiocytaires et des cellules géantes, de rares amas de cocci Gram positif.

OBSERVATION N° 12

Madame B... Berthe - 22 ans, est hospitalisée, en mars 1973, pour un bilan pré-opératoire d'une cardiopathie complexe comprenant une communication interventriculaire associée à une fuite aortique ou à un canal artériel.

A son arrivée, d'emblée, l'existence d'une fièvre et d'une splénomégalie fait envisager le diagnostic de maladie d'Osler. On apprend que pendant l'hiver, la malade a été plusieurs fois fébrile : en novembre 1972 une pleurésie gauche d'étiologie indéterminée est ponctionnée et traitée par des antibiotiques non précisés ; en janvier 1973 après un épisode d'allure grippal, la pleurésie récidive puis se résorbe, la malade reçoit alors de la Gentamicine.

A l'examen d'entrée, on note, outre une fièvre à 37°5, une pâleur sans cyanose, ni hippocratisme digital, une déformation thoracique : cyphoscoliose dorsale dextro-convexe, bombement manubrio-sternal avec dépression sous-mammaire bilatérale, une danse artérielle, une T.A. à 11/3.5, il existe un frémissement sus-sternal.

Auscultation cardiaque : souffle holosystolique maximum aux 3e et 4e espace intercostaux gauches, irradiant en rayons de roue, de timbre plus rade au 2e espace intercostal droit, irradiant dans les vaisseaux du cou, perçu dans le dos et l'aisselle, augmentant nettement à l'inspiration

au niveau de la xyphoide, souffle diastolique de moyenne intensité irradiant le long du bord gauche du sternum, souffle continu sous claviculaire gauche avec composante systolique plus intense, 2e bruit pulmonaire accentué, claquement artériel protosystolique. Radiographie thoracique : hypertrophie biventriculaire avec pédicule aortique étroit, forte hypervascularisation pulmonaire, pas de grosse oreillette gauche. E.C.G. : rythme sinusal 100/mn, hypertrophie ventriculaire gauche et droite systolo-diastolique. Foie non palpable, splénomégalie, gorge normale, absence d'éruption cutanée. Examens biologiques : hémogramme : hématies 4 millions, hémoglobine 10,5 gr/l. leucocytes 5 800, lymphocytes 23 %, monocytes 1 %, polynucléaires neutrophiles 74 %, eosinophiles 1 %, basophiles 1 %, plaquettes 46 000 ; V.S. : 31 - 52 mm. L'anémie est hypochrome, hyposidérémique, microcytaire et arégénérative, le myélogramme normal. Electrophorèse : protides totaux 74 gr/l. ainsi répartis : albumine 44 %, globulines 56 % dont alpha 1 : 7 %, alpha 2 : 9 %, béta : 10 %, gamma 30 %. Antistreptolysines O : 150 UAS. Débit minute urinaire : hématies 80, leucocytes 350. Absence de rétinite septique au F.O. Huit hémocultures en milieux aérobies et anaérobies sont faites entre le 13 et le 15 mars : elles sont négatives. La recherche d'une porte d'entrée est négative ; il existe trois dents dévitalisées aux canaux obturateurs insuffisamment obturés, muettes cliniquement.

Dès le 15 mars, est entrepris un traitement associant Pénicilline G : 50 millions U. et Streptomycine 1 gr. Au 9e jour, des manifestations allergiques avec élévation thermique à 40° obligent la modification du traitement : la Pénicilline est remplacée par 12 gr de Céphalotine. Les clochers à 40° se reproduisent et l'antibiothérapie est interrompue le 28 mars.

A l'arrêt du traitement, la température redescend à 37°, le diagnostic d'endocardite est discuté et de nouvelles investigations sont pratiquées. Les recherches d'une étiologie virale ou parasitaire sont négatives, les sérodiagnostics de Brucellose, Fièvres Typhoïde et paratyphoïde, Rickettsioses sont négatifs. La réaction de Waaler-Rose est négative ainsi que la recherche d'anticorps anti-DNA et anti-érythrocytaires. Le test au Latex est au 2/100. La V.S. est accélérée : 100 mm à la 1ère heure.

Immunoélectrophorèse : augmentation globale de l'arc d'IgG.

Du 30 mars au 7 mai, la malade reste apyrétique. Les dents suspectes ont été extraites sans problème. Le 8 mai, une lymphographie est pratiquée, la fièvre s'élève à 38°, puis redescend. Au lendemain de cet examen qui est normal, une réaction immunologique de grossesse est positive. Bien qu'à l'examen gynécologique l'utérus soit petit et le col normal, les dosages hormonaux confirment une gestation de 14 semaines et l'interruption de grossesse est décidée pour le 23 mai.

17 hémocultures ont été faites en mars et avril, elles sont négatives, 2 gr de Tétracycline sont prescrits du 8 mai au 4 juin. La fièvre oscille entre 37°5 et 38°2 depuis la fin mai, la splénomégalie persiste, il apparait un érythème fugace et un purpura. Une insuffisance cardiaque avec oedème subaigu pulmonaire se confirme.

Le diagnostic de greffe oslérienne sur cardiopathie congénitale est de nouveau fortement suspecté et une nouvelle série de 7 hémocultures aéro et anaérobies est faite du 7 au 14 juin, 5 resteront négatives. De deux milieux aérobies et d'un milieu anaérobie, on isole un Streptocoque déficient ne cultivant pas sur milieux ordinaires et donnant des microcolonies en satellitisme. L'antibiogramme est pratiqué en tube de gélose brain-heart. Cette souche n° 12 de Streptocoques déficients est très sensible à la Pénicilline et à l'Erythromycine, sensible aussi à la Tétracycline. Les aminosides ne peuvent être testés par cette méthode.

Le 14 juin survient un faux panaris d'Osler. Du 15 au 25 juin, la malade reçoit 2 gr d'Erythromycine et 120 mg de Gentamicine et est apyrétique. Le traitement est remplacé le 26 juin par l'association habituellement efficace sur les Streptocoques déficients : Tétracycline 3 gr et Erythromycine 2 gr. Il sera poursuivi jusqu'au 18 juillet. L'apyrexie se maintient, la rate diminue de volume, les signes cutanés disparaissent. Des injections I.V. d'Erythromycine sont suivies de réaction allergique. Plus préoccupante est l'aggravation de l'insuffisance cardiaque : sur la radio, augmentation progressive du volume cardiaque, sur l'E.C.G., l'indice de

Sokolow est passé en trois semaines de 38 à 50. Le souffle d'insuffisance aortique a augmenté, il existe des oedèmes périphériques et pleuro-pulmonaires, une hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire. Brutalement, le 18 juillet se produit un arrêt cardiaque, les tentatives de réanimation restent inefficaces et Mme B. meurt en quelques heures.

Vérification anatomique :

Péritoine : nombreuses adhérences anormales, présence de liquide louche. Nombreuses adénopathies mésentériques siégeant particulièrement dans le territoire mésentérique supérieur. Foie 1,850 kg d'aspect stéatosique. Rate 300 gr. Près du pôle inférieur un nodule bien limité siégeant en plein parenchyme de la taille d'une cerise, de couleur jaune d'or, ferme à la coupe. Pas d'abcès, ni d'infarctus.

Thorax : présence de 500 cc de liquide citrin dans chaque plèvre. Petite adénopathie inter tracheo-bronchique de la taille d'une noisette. Plusieurs infarctus de Laennec, le plus gros (4 cm sur 3) dans le lobe supérieur droit, 2 ou 3 autres dans les deux poumons. Les artères pulmonaires gauche et droite et les branches de division sont normales sans caillot; les infarctus sont peut-être secondaires à une embolie systémique étant donné la maladie d'Osler et les shunts gauche-droit à l'étage ventriculaire et aortique. Il existe en effet une petite thrombose artérielle pulmonaire au sommet du plus gros triangle infarci. Aorte strictement normale.

Le tronc artériel pulmonaire est large : 5 cm de circonférence et il existe à l'union tronc artère pulmonaire droite l'orifice d'un canal artériel de la taille d'un petit crayon oblitéré à moitié par des végétations molles peu visibles du côté pulmonaire, nettes du côté aortique où apparaissent des végétations de 1 cm de long.

Péricarde : 100 cc. de liquide citrin, sans adhérence.

Coeur : Le coeur est dilaté, globuleux, lourd pour l'âge, 450 gr, mesurant 14 cm sur 10 cm. Il existe une dilatation nette des cavités gauches avec dilatation de l'orifice auriculo-ventriculaire gauche qui admet trois doigts expliquant le jet lésion de la paroi postéro-latérale de l'oreillette gauche dû à l'insuffisance mitrale par dilatation de l'anneau. L'oreillette gauche ne présente aucune thrombose et il n'y a pas de patent foramen

ovale. L'auricule gauche est libre. L'anneau auriculo-ventriculaire gauche mesure 10,5 cm. Les valves et les cordages sont normaux. Il existe un pilier antérieur normal donnant des cordages à une petite valve commissurale antérieure qui siège au niveau d'un pont valvulaire. Il existe de même un pont valvulaire entre la grande valve mitrale et la petite valve en arrière. A noter au niveau de la commissure postérieure, en arrière du pilier postérieur, l'existence d'un pilier accessoire siégeant au-dessus entre l'insection de ce pilier postérieur et l'anneau auriculo-ventriculaire donnant de petits cordages à la commissure et à la partie toute haute de la grande valve.
De ce pilier surnuméraire de premier ordre nait un pilier de deuxième ordre qui part de son sommet et qui va à la paroi postérieure du ventricule à sa partie toute haute et au-dessus de la communication interventriculaire. Celle-ci siège en effet en dessous et en arrière de la commissure postérieure et en dessous de la sigmoïde postérieure à 2 cm de celle-ci. Elle est limitée en arrière par ce pilier de deuxième ordre accessoire et par un pilier antérieur qui donne un cordage jusqu'au septum. Cet orifice en plein muscle admet la sonde cannelée et mesure environ 3 mm de haut sur 1 de large. Il siège en avant de l'entonnoir qui présente un deuxième orifice postérieur mais borgne. Cette communication inter-ventriculaire siège à la partie supérieure d'un sillon anormalement creusé au niveau de la jonction paroi postérieure et septum qui va jusqu'au sommet du pilier. Ce sillon mesure 3 cm de haut et 7 à 8 mm de large, 7 à 8 mm de profondeur.
Le ventricule gauche est par ailleurs dilaté, de la taille d'un bon abricot. La paroi est hypertrophiée pour l'âge, mesurant 15 à 16 mm. La pointe est de même dilatée mais reste hypertrophiée mesurant 10 à 12 mm. Il n'y a pas de communication haute dans le septum membraneux.
L'orifice aortique est insuffisant du fait d'une maladie d'Osler greffée sur une bicuspidie congénitale. Il existe un frein postéro-droit et il n'existe que deux commissures : une antérieure en regard de la commissure postérieure pulmonaire et une antéro-gauche donnant une valve antéro-gauche et une grande valve antéro-droite et postérieure.
Les lésions d'Osler siègent sur les deux valves et surtout sur la petite valve. La grande valve n'a aucune perforation, ne semble pas avoir de déchirure du bord libre mais a un gros noyau végétant de la taille d'une

lentille mesurant 8 mm, sur 6 et 2 à 3 mm d'épaisseur. D'autre part, le bord libre est très fin et il semble pouvoir exister une éversion de cette valve. L'orifice coronarien droit nait entre la commissure antérieure et le frein postéro-droit. A noter qu'il existe deux petites coronaires accessoires antérieures, en avant du tronc principal. L'autre valve qui est la plus petite siège entre la commissure antérieure et la commissure postéro-gauche. Il n'existe pas de perforation mais une déchirure pratiquement complète de toute sa portion antérieure qui est réduite à quelques petites franges de 2 ou 3 mm entre la commissure antérieure et la partie moyenne de la valve sur 15 mm. Le reste de la valve étant éversé dans la cavité ventriculaire gauche. Sous le relicat de cette valve existe un jet lésion de 2 cm de large sur 1 cm de haut au niveau du septum affirmant de plus la grosse fuite aortique. Au-dessus de cette valve ulcérée et même détruite dans sa moitié antérieure existe une cavité de la paroi auriculaire du sinus de valsalva borgne, mesurant 5 mm sur 5, correspondant à une ulcération oslérienne sans végétation. Cette ulcération ne va pas jusqu'au tronc artériel pulmonaire qui lui fait face. L'orifice artériel pulmonaire est normal avec trois sigmoïdes normales. Il mesure 7 cm de circonférence comme l'orifice aortique. L'infundibulum pulmonaire est normal. Le ventricule droit n'est pas dilaté mais nettement hypertrophié mesurant 8 à 10 mm d'épaisseur. La communication inter-ventriculaire en pl in muscle aboutit à la jonction de la chambre de remplissage et de la chambre de chasse ventriculaire droite derrière le pilier antérieur de la tricuspide et 1,5 cm sous le muscle valvulaire du cône artériel. En fait cette communication qui est recouverte de fibrine siège surtout sur le septus. L'amas fibrineux englobant la valve septale et la collant sur le septum. Il existe des coulées de fibrine qui adhérent plus bas sur le septum et entre lesquelles existent des ponts.
C'est au milieu de ces ponts fibrineux organisés secondairement que l'on retrouve l'orifice de la communication inter-ventriculaire. Cet orifice siège 2 cm en dessous de l'anneau auriculo-ventriculaire droit. A part cet accolement par la fibrine de la valve septale et la tricuspide sur la paroi septale, les deux autres valves antérieures et postéro-latérales sont normales. Le pilier antérieur est discrètement recouvert de fibrine sur sa face postérieure sinon il est normal et les cordages sont normaux. L'orifice

tricuspide n'est pas dilaté, il est normal. L'oreillette droite est normale sans thrombose. Les coronaires sont normales.
En résumé : la cardiopathie congénitale comportait : un canal artériel, une bicuspidie aortique, une communication interventriculaire musculaire. On ne peut dire si l'insuffisance aortique était pré-existante ou non à la maladie d'Osler. L'insuffisance mitrale est fonctionnelle, les lésions oslériennes ne la concernent pas. En effet, les lésions ulcérantes et végétantes siègent sur le canal artériel, sur les valves aortiques et au niveau de la paroi auriculaire du sinus de valsalva.

Il n'a pas été fait d'étude bactériologique à partir des valves cardiaques. L'étude microscopique des pièces d'autopsie viendra compléter cette observation.

OBSERVATION N° 13

Mademoiselle T... Michèle est atteinte d'une pyélonéphrite chronique avec hypertension artérielle découverte en 1966 lors d'un examen systématique et sans retentissement fonctionnel et rénal jusqu'en 1969.

Plusieurs épisodes douloureux et fébriles sans signe urinaire sont survenus, notamment en 1966 une douleur de la fosse iliaque droite avec élévation thermique à 38°, spontanément régressive, en février 1969 des douleurs lombo-abdominales avec clocher thermique à 38° : la culture des urines permet d'isoler deux germes : Echerichia coli et Pseudomonas aeroginosa.
Ces germes seront retrouvés à plusieurs reprises jusqu'en mai 1969. En octobre, hématurie importante avec fièvre à 39°, anémie et infection urinaire à E. Coli ; malgré différentes antibiothérapies successives, ce germe persistera plusieurs mois seul, ou associé à un Protéus mirabilis et/ou à une Klebsielle.

En mars et octobre 1970, on constate dans les urines la présence de Streptocoques du groupe D. En avril 1971, après un traitement journalier de Colimycine 2 millions, de Trimethoprime 320 mg et de Sulfamethoxazole 1 600 mg prescrit pour une infection à E. Coli, les urines sont stériles et le traitement est suspendu. On constate alors la présence de germes ayant la morphologie des Streptocoques, ne cultivant pas sur des milieux ordinaires. Les urines sont prélevées et cultivées à nouveau une semaine plus tard, les Streptocoques ne poussent pas sur milieux enrichis, mais cultivent en satellitisme. Une semaine plus tard sans traitement, les Streptocoques poussent en microcolonies sur milieux ordinaires, encore une semaine sans traitement et l'on isole des urines deux sortes de bactéries : des E. Coli et des Streptocoques normaux du groupe D faecalis. L'association Trimethoprime et Sulfamethoxazole est prescrite aux doses habituelles pendant 8 jours, puis 3 gr d'Ampicilline sont administrés en I.M. pendant 7 jours, et Melle T. ne revient plus à la consultation pendant quelques semaines.

Par la suite, ses urines seront infectées successivement ou simultanément par des Klebsielle ou des E. Coli et en avril 72, mars et avril 73, de nouveau par un Streptocoque D faecalis de morphologie normale.

OBSERVATION N° 14

L'enfant J... Eric, âgé de 12 ans, a été soigné pour une angine Streptococcique en 1965 et pour trois autres angines bénignes par la suite.

Le 24 mai 1973, il est hospitalisé pour un syndrome polyalgique de début brutal remontant à quelques heures. L'enfant est abattu, il se plaint de céphalées, de dysphagie, de douleurs dorso-lombaires et des genoux et reste couché en chien de fusil. Sa température est à 39° C. Il existe une grosse angine érythémato-pultacée sur des amygdales cryptiques

des adénopathies satellites, une raideur méningée, pas d'éruption ni de splénomégalie. Le reste de l'examen est normal.

Une ponction lombaire qui est normale est faite en urgence, en même temps que des prélèvements de sang et d'urine, un écouvillonnage de gorge, des radiographies du thorax et de sinus.

Le lendemain, on note la présence de Streptocoques béta-hémolytique dans le prélèvement de gorge. Il s'agit d'un Streptocoque du groupe A et après 24 heures de traitement : Pénicilline V : 2 millions, l'enfant est apyrétique et paraît presque guéri. L'hémogramme montre : 4 770 000 hématies, 13 700 leucocytes dont 83 % de polynucléaires neutrophiles.

De l'hémoculture aérobie a été isolé un Streptocoque déficient donnant une culture dense de microcolonies non hémolytiques en satellitisme et des cultures riches en milieux supplémentés en extrait méthylique de levure ou en isovitalex. Le groupage de ce Streptocoque n'a pas été possible.

L'enfant est rentré chez lui après quelques jours d'antibiothérapie orale. Il est en parfaite santé.

tance de l'infection. Les deux souches GaD et GaN appartiennent au même groupe N. Ce groupe n'est pas souvent rencontré dans les Endocardites ; les Streptocoques du groupe N ont été isolés dans seulement 0,1 % des cas revus par CAYEUX, ce qui est un bon argument pour faire une relation entre les deux souches.

Cette relation est difficile à faire dans le cas n° 13 de pyélonéphrite chronique. La souche déficiente a été isolée à distance des souches normales de Streptocoques D, présentes à plusieurs reprises dans les urines avant et après l'isolement du streptocoque satellite.

Ce dernier a-t-il un rôle pathogène en tant que tel ? Est-il une forme de persistance à partir de laquelle réapparait la forme normale et pathogène. Il nous manque des données expérimentales pour répondre à ces questions.

2°) Cas où seule la souche défective a été isolée

Dans les 8 autres cas d'endocardite, les souches défectives ont été isolées des hémocultures alors que les techniques usuelles n'ont pas permis l'isolement de Streptocoques normaux. Ils apparaissent ainsi être les seuls germes isolés en période infectieuse.

Dans les observations 2, 4, 8, 9, 10 et 12, le début présumé de l'endocardite a précédé de plusieurs mois l'isolement du Streptocoque déficient (de deux mois pour l'observation n° 9 à 11 mois pour l'obs. n° 2, avec une moyenne dépassant cinq mois). Au cours de ces délais, des hémocultures avaient été pratiquées en vain ; les malades 2, 11 et 12 ont reçu plus de 12 jours de diverses antibiothérapies non efficaces, les malades 8 et 9 ont reçu des antibiotiques respectivement pendant 8 et 12 jours, les malades 4 et 10 ne semblent pas en avoir reçu .

Dans les observations n° 5 et 7, le diagnostic a été porté respectivement 30 jours et 10 jours après le début de la maladie, aucun

traitement n'a été prescrit pendant ce délai.

Les délais les plus longs avant l'isolement du germe déficient sont dus à des hémocultures négatives qui ont fait rediscuter un diagnostic d'endocardite déjà porté cliniquement (obs. n° 12), ou/et à une orientation diagnostic erronée au départ. Quelqu'aient été les traitements administrés pendant cette période, ils ont été inefficaces et n'apparaissent pas influer sur l'isolement du germe déficient.

En effet la question se pose de savoir quelle est l'origine de la souche déficiente. Est-elle la bactérie infectante ? Est-elle sélectionnée à partir d'une population hétérogène ? On s'attendrait alors à isoler dans les milieux habituels la forme normale. Ce qui n'est pas le cas de ces 8 endocardites. Enfin, pour établir que l'organisme isolé est présent dans l'organisme sous la forme anormale et est en relation avec la maladie, il est nécessaire d'accumuler les arguments indispensables à une juste interprétation des résultats de laboratoire : tels, la présence du germe déficient dans des prélèvements répétés chez le même malade, la compatibilité entre le germe isolé et le diagnostic clinique, les contrôles des milieux et des manipulations au lit du malade et au laboratoire par des cultures témoins.

L'observation, à l'examen direct des prélèvements, du germe sous sa forme aberrante n'a pas été jusqu'à maintenant réalisable, de même que dans la pratique de la médecine, les prélèvements répétés ne sont pas toujours possibles.

Ainsi, nous avons été surpris d'isoler d'une hémoculture d'un enfant ayant plusieurs antécédents d'angine, hospitalisé pour une angine érythémato-pultacée à Streptocoque du groupe A, un Streptocoque défectif, non pathogène pour la souris, impossible à grouper et n'ayant jusqu'à maintenant pas réverser. Là encore se pose les problèmes de l'origine, du rôle pathogène, de la persistance dans l'organisme.

3° Avantage sélectif in vivo

Pour l'instant, le rôle de ces variants dans l'installation de l'infection et dans sa persistance ne peut être entièrement résolu. Dans certaines de nos observations, ils apparaissent clairement dans les valves cardiaques ou le sang à un moment où l'organisme parental ne peut être obtenu en culture.

Ils peuvent donc persister in vivo dans des conditions peu favorables à la persistance de la bactérie normale. Ceci nous amène à rechercher dans l'organisme un avantage sélectif.

Les études dynamiques faites sur la souche GaD comparativement à la souche GaN sont intéressantes à rappeler ici.

La croissance in vitro de la souche défective est plus lente que la souche normale, même dans un milieu favorable. La susceptibilité des deux souches ne diffère pas in vitro quant à l'action de la Pénicilline et de la Streptomycine. Au contraire dans le péritoine de la souris, la souche défective GaD pousse mieux et plus rapidement sans aucune supplémentation que la souche normale. L'activité de la Pénicilline G associée à la Streptomycine contre la souche GaN montre l'effet synergique des deux drogues. Alors que la Pénicilline G additionnée de Streptomycine ne fut pas plus active sur la souche GaD que la Pénicilline seule. La Streptomycine n'a donc pas d'action bactéricide sur ce Streptocoque déficient. On peut penser que la déficience de la souche lui confère une résistance aux aminosides par l'intermédiaire d'une modification de son métabolisme. In vivo ce caractère peut être un avantage sélectif pour la souche déficiente au cours d'un traitement par Pénicilline et Streptomycine.

VIII - PLACE DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS DANS LES ENDOCARDITES A HEMOCULTURE NEGATIVE

Reste le problème si souvent débattu des endocardites à hémoculture négative. La plupart de nos malades ont eu des hémocultures négatives avant que soit pratiqué le test de satellitisme ou l'ensemencement sur des milieux favorables.

Il faut tout d'abord exclure de la discussion les endocardites rhumatismales, les endocardites verruqueuses atypiques de la maladie de Libman-Sachs ou endocardites lupiques, les endocardites thrombosantes marastiques de certaines maladies cachectisantes qui ne sont pas des endocardites bactériennes et citer rapidement l'endocardite tuberculeuse très rare, qui pourrait se voir au cours de tuberculose miliaire généralisée ou lors de l'extension d'une périmyocardite tuberculeuse, et l'endocardite syphilitique qui, si elle existe, résulte de l'extension par contiguité de lésions aortiques spécifiques qui gagnent les commissures et les bases des sigmoïdes aortiques.

Parmi les endocardites à hémoculture négative, il faut envisager la possibilité d'une infection à Rickettsia burnetii. L'endocardite fait suite à une fièvre Q parfois passée inaperçue. Le diagnostic est habituellement confirmé par la positivité de l'épreuve de fixation du complément pour ce germe.

L'endocardite virale est encore à démontrer comme une entité clinique chez l'homme.

Par contre, il est tout à fait injustifié de différencier les endocardites bactériennes à hémoculture négative des formes bactériémiques. Certains auteurs insistent sur une plus grande sévérité du pronostic, la richesse des manifestations viscérales (rénales, spléniques, cardiaques et vasculaires), l'importance de l'élévation des gamma-globulines, l'atteinte élective de l'orifice aortique. En fait, il n'y a pas de distinction

clinique ou biologique particulière. Si la mortalité précoce est plus forte, ceci n'a rien de surprenant : l'absence de germe a en effet pour double inconvénient de priver le diagnostic d'un élément essentiel (risquant ainsi de retarder le traitement) et surtout d'interdire la détermination du pouvoir bactéricide.

Les formes à hémoculture négative peuvent être expliquées dans diverses circonctances.

On peut discuter le rôle des antibiotiques dans la négativation des hémocultures. Il faut signaler que la grande majorité des malades actuellement admis dans les hôpitaux pour endocardite bactérienne, ont déjà reçu une antibiothérapie. Cependant, les cultures sont positives dans 80 à 85 % des cas, ce qui n'est pas très différent des chiffres obtenus au tout début de l'utilisation des antibiotiques.

Il est des endocardites à hémoculture difficile et il faut utiliser des techniques bactériologiques permettant de déceler un germe fragile, cultivant lentement ou exigeant quant à ses conditions de culture.

Ainsi, certains germes fragiles comme l'Actinobacillus actinomycetem comitans à besoin d'un support gélosé ou de s'accrocher à la paroi du tube pour pousser, les germes à paroi déficiente comme les formes L cultivent dans des milieux hyperosmolaires. Les Brucella cultivent lentement à partir du sang et Brucella abortus demande 10 % CO_2. D'autres germes sont plus exigeants tel Cardiobactérium hominis ou d'autres Hémophiles. Nos Streptocoques déficients viennent s'ajouter à ces exemples. Les cultures cellulaires, ou sur oeuf incubé, de même que l'inoculation directe des animaux sont réservées à des cas particuliers. Les milieux amorphes enrichis donnent des résultats plus fidèles.

Enfin, l'examen histologique des valves d'endocardite montre bien les colonies de germes et leur localisation. Dans certains cas, les

colonies sont profondément entourées par la fibrine sans effraction possible dans le courant sanguin. Que la végétation s'ulcère et le relargage des germes devient possible. La positivité de l'hémoculture dépend alors de la quantité de germes relargués et de l'horaire de l'hémoculture par rapport à cet évènement.

Les Endocardites à Streptocoque déficient sont, comme d'autres endocardites bactériennes, des affections à hémoculture difficile, voire impossible à certains stades de la maladie. Leurs observations suggèrent l'utilisation de techniques de culture répondant aux exigences des germes variants en rapport avec des infections persistances.

CONCLUSIONS

La culture des valves aortiques d'une malade traitée pour une Endocardite bactérienne évolutive a permis d'isoler une nouvelle classe de Streptocoques. Ces Streptocoques ne poussent pas sur les milieux habituels, ils ont été reconnus par leur culture en micro-colonies satellites d'une colonie normale de Streptocoques.

La première observation a été en effet, faite après ensemencement du broyat des valves mutilées sur différents milieux de culture. Sur la boîte de gélose au sang, sont apparues quelques colonies normales, entourées de très nombreuses colonies naines de Streptocoques dont nous poursuivons l'étude.

La souche normale isolée de la culture des valves appartenait au même groupe sérologique et biochimique que la souche de Streptocoques isolée des hémocultures avant le traitement antibiotique et l'intervention chirurgicale.

La souche défective, qui pousse en satellitisme, est étudiée dans le but de préciser : ses caractères morphologiques, ses conditions de culture, notamment les facteurs de supplémentation nécessaires à sa croissance dans les différents milieux de culture, ses possibilités d'identification, son comportement in vitro et chez la souris, sa sensibilité aux antibiotiques.

Connaissant alors les possibilités d'isoler de l'organisme des souches de Streptocoques déficients, réclamant pour leur croissance in vitro des milieux supplémentés ou la présence d'un autre germe, nous avons de manière systématique enrichi les milieux d'ensemencement des hémocultures, en particulier avec un extrait méthylique de levure, et nous avons pratiqué le test de satellitisme sur des hémocultures considérées comme négatives.

Ces mêmes techniques ont été appliquées aux cultures des valves cardiaques réséquées chirurgicalement au cours d'endocardites bactériennes.

Ainsi, nous rapportons 11 autres observations d'endocardite d'Osler :

- 3 cas sont comparables à notre première observation quant à la séquence d'isolement des souches : la souche normale de Streptocoques a été isolée des hémocultures, puis la souche déficiente, poussant en satellitisme, a été isolée des cultures des valves cardiaques.

- Dans les 8 observations suivantes, les souches déficientes ont été directement isolées des hémocultures.

Nous avons ajouté 2 observations supplémentaires :

- celle d'une jeune femme atteinte d'une pyélonéphrite chronique. Une souche de Streptocoques déficients a été isolée de ses urines au cours d'un des épisodes infectieux, alors qu'auparavant et par la suite ses urines ont été infectées par des Streptocoques D ne possédant pas d'exigence de culture particulière.

- La dernière observation est celle d'un enfant hospitalisé pour une angine Streptococcique, une souche de Streptocoques poussant en satellitisme a été isolée d'une seule hémoculture faite avant tout traitement antibiotique.

La discussion sur le rôle de ces germes déficients en pathologie porte sur différents éléments. Leur pathogénicité en tant que tel, et leur origine éventuelle, leur relation avec les formes normales, et leur place dans les phénomènes de persistance bactérienne; les avantages que ces souches déficientes peuvent avoir pour échapper à l'action de certains antibiotiques ; la place qu'occupent de telles souches dans le groupe des endocardites dites" à hémoculture négative ".

BIBLIOGRAPHIE

BASTIN R. LAPRESLE C.MMOI SALLIER J. ACAR J.F. PASQUIER P.
Quelques impératifs du diagnostic et du traitement des Endocardites infectieuses
Bull Soc Med Hôp Paris II3: 237, I962

BELLI J. WARSHEU M.A.
The number of Blood Cultures necessary to diagnose most cases of bactérial endocarditis
Am J Med Sc 232 : 284, I956

BLOUNT J.G.
Bacterial Endocarditis
Am J Med 38: 909, I965

BLUMENTHAL S. GRIFFITHS S.P. MORGAN B.C.
Bacterial Endocarditis in children with heart disease
Pediatrics 26: 993, I960

BONTOUX D. MASSIAS P. FORETTE B. COSTE F.
Spondylodiscite lombaire au cours d'une endocardite à streptocoque
Rev Rhumatisme oct. I967 p.589

BOUTELER D. THOMAS M BRUET P. VALLIN J. DUPTY R.
Endocardite d'Osler à Enterocoque révélée par une ostéo arthrite vertébrale
Ann Med Interne I20: 855 I969

BRANIFF B.A. SHUMWAY N.E. HARRISON D.C.
Valve replacement in active bacterial endocarditis
New Engl j Med 276: I464, I967

BURCH G.E. DE PASQUALE N.P.
Viral Endocarditis
Am Heart J 67: 72I, I964

CALDWELL
Subacute bacterial endocarditis in childhood
Am j Dis Child I22: 3I2, I97I

CARBON C
Enseignement à l'hôpital Claude Bernard (non publié)
année I970

CARBON C BISSON M VEYSSIER P MODAI J BOUVIER A DOMART A.
La chirurgie précoce au cours des endocardites bactériennes
Ann Med interne I23: I35, I972

CARRERE L. ROUX J. MANDIN J.
Formes évolutives et cycle L des bactéries en pathologie humaine
Montpellier Médical XLVII, 5? 446 et 405, I955

CAYEUX P. ACAR J.F. CHABBERT Y.A.
Bacterial persistence in streoptococcal endocarditis due to Thiol-Requiring Mutants
J Inf Dis I24: 247, I97I

CAYEUX P.
Cours de Microbiologie 1970 de l'Institut Pasteur

CHAPMAN S.S. JOHNSON D.R. DUDDING B.A.
Group A beta-hémolytic Streptococci growing as satellite colonies
Bacteriological Proceedings 1969 p.72

CHARACHE P. KASTICK D.
Isolation of protoplasts in human infection
Clin Res 13: 293, 1965

CHERUBIN C.E. HEU H.C.
Infective endocarditis at the Presbyterian Hospital in New York City from 1938-1967
Am J Med 51: 83, 1971

CLASENER H.
Pathogenicity of the L-phase of bacteria
Annual Review of Microbiology 26: 55, 1972

COLEBROOK L. HALE H.
The anaerobic streptococci associated with puerperal fever
J Obstet Gynnec Brit Emp 40: 609, 1933

DEIBEL R.H. NIVEN C.F. Jr.
The "minute" streptococci. Furthers studies of their nutritionnal requirements and growth characteristics on blood agar
J Bact 70/ 141, 1965

DEPARIS M. NATIVELLE R. SARRAZIN A.
Intérêt de l'hémo ovoculture dans certains cas d'Osler à hémoculture négative
Bull Soc Med Hop Paris 113, 221, 1962

DEPARIS M MANIGAND G LEVILLAIN R DROUHET E BADOUAL J.
Les endocardites mycosiques à Candida
Coeur Med Int I: 397, 1962

DIENES L. WEINBERGER H.J.
The L-forms of bacteria
Bact Rev 15: 245, 1951

FERGUSON J.C. CRAIK J.E. GRIST N.R.
Clinical,virological and pathologics findings in a fatal case of Q fever endocarditis
J Clin Path 15: 235, 1962

FINLAND M. BARNES M.W.
Changing etiology of endocarditis bacterial in the anti-bacterial era
Ann Int Med 72: 341, 1970

FRENKEL A.HIRSCH W.
Spontaneous development of L-forms of streptococci requiring secretion of other bacteria or sulfhydryl compounds for normal growth
Nature 191: 728, 1961

FRIEDBERG C.
Diséase of the Heart ed. Maloine 1966

FRIEDBERG C.K. GOLDMAN H.M. FIELD L.E.
Study of bacterial endocarditis
Arch Int Med I07: 6, I96I

GILKERSON C.M.
Cultural and histochemical characteristics of streptococcus faecalis L forms
Bacteriological Proceedings I969 p. 78

GRIFFIN F.M. JONES G. COBBS G.
Ann Int Med
76: 23, I972

GUIBERT J.
Les streptocoques de la maladie d'Osler
Gaz Med France 74: 58II, I967

GUINAN P.D. METER E. MURPHY J.P.
Journal of Urology I08: 50, I972
The significance of L forms in human renal disease

GUTMAN L.T. SCHALLER J. WEDGWOOD R.J.
Bacterial L forms in relapsing urinary tract infection
Lancet I: 464, I967

GUZE L.B.
Microbial Protoplasts, Spheroplasts, and L-Forms
ed. Williams and Wilkins Company Baltimore I968

GUZE L. B. KALMANSON G.M.
Effect of erythromycine on in vivo protoplast infection
Anti microb Agents Chemothe. 4: 730, I964

GUZE L.B. KALMANSON G.M.
Persistance of bacteria in é"protoplast" form after apparent cure of pyelonephritis in rats
Scince I43: I340, I964

HENDERSON J. MCIERSON S.F.
Bacterial endocarditis with Candida albicans superinfection
Canad Med Assoc J 90: 452, I964

HIGGINS M.L. POOLEY H.M. SHOCKMAN G. D.
Site of initiation of cellular autolysis in streptococcus fecalis as seen in electron microscopy

HILL R.W. BAYRD E.D.
Phagocytic reticuloendothelial cells in subacute bactérial endocarditis with negative culture
Ann Int Med 52: 3I0; I960

HIMBERT J. LENEGRE J.
les troubles de la conduction intracardiaque dans les endocardites bactériennes
Arch Mal Coeur 56, 247, I963

JACOBI G.A. GORINI L.C.
Effect of streptomycin and aminoglycoside antibiotics on protein synthesis in"Antibiotics"
ed. Gottlieb and Shaw I967

KAGAN G.Y. MIKHAILOVA V.S.
Isolation of L forms of streptococci from the blood of patients with rheumatism and endocarditis
J Hyg Epid (Praha) 7: 327, 1963

KAYE D. McCORMACK R.C. HOOK E.W.
Bacterial endocarditis changing pattern since introduction of penicillin therapy
Antimicrob Agents Chemothe 1961 p. 37

KERRAA.
Bacterial endocarditis revisited
Mod Conc Cardiovascular Dis 33: 631, 1964

KLINEBERGER - NOBEL E.
Filterable forms of bacteria
Bact Rev 15: 77, 1951

LAPLANE R. TOURNIER P.
Endocardites bactériennes expérimentales
31° congrès Med Paris, Masson 1957

LEDERBERG J.
Mechanism of action of penicillin
J Bact. 73: 144, 1967

LERNER P. WEINSTEIN L.
Infective endocarditis in the antibiotic era
New Eng J Med 274: 199, 259, 323, 388, 1966

LIBMAN E. FRIEDBERG C.K.
Subacute bacterial endocarditis
Oxford U Press New York 1948

LONG P.H. BLISS E.A.
Studies upon minute hemolytic streptococci I and II
J Bact 30: 619, 1934

LOURIA D.B. KAMINSKI T. GRIECO M. SINGER J.
Aberrant forms of bacteria and fungi found in blood or cerebrospinal fluid
Arch Int Med 124:39, 1969

MATTMAN L.H. MATTMAN P.E.
L forms of streptococcus fecalis in septicemia
Arch Int Med 115: 315, 1965

MARMION B.P. HIGGINS F.E. BRIDGES J.R. EDWARDS A.T.
A case of subacute rickettsial endocarditis; with a survey Of cardiac patients for this infection
Brit M J 2: 1264, 1960

MAZANSKY C. LAKIER J.B. BRALOU J. B.
Aspects of bacterial endocarditis in the Johannesburg general hospital : an analysis of 30 cases
S A Med J 47: 413, 1973

MOUQUIN M.
Bull soc Med Hop Paris 113: 230, 1962
Endocardite d'Osler à hémoculture négative

NATIVELLE R. [illegible] M.
Formes évolutives des bactéries dans les hémocultures
Presse Medicale 68: 531, 1960

NEU H.C. GOLDSTEIN .
Isolation of protoplasts in a case of enterococcal endocarditis
Am J Med 45: 784, 1968

PANKEY G.A.
Subacute bacterial endocarditis
Ann Int Med 55: 550, 1961

PANKEY G.A.
Acute bacterial endocarditis
Am Heart J 64: 583, 1962

PANOS C.
Cellular physiologie during logarithmic growth of a streptococcal L form
J Gen Microbiol 39 : 131, 1965

PARK J.T.
Some observations on murein synthesis and the action of penicilline
Symp Soc Gen Microbiol 16: 70, 1966

PEARCE J.M.
Heart disease and filtrable viruses
Circulation 21: 448, 1960

PICARD R. PIMENCA A. CHAUVIN J.P. MAZZARA L. BACH C.
Prothèse valvulaire placée à la phase aigue d'une endocardite bactérienne mitrale chez un enfant de 14 ans
Ann Ped 18: 803, 1971

RABINOVICH S. EVANS J. SMITH J.M. JANUARY L.A.
A long term view of bacterial endocarditis : 337 cases
Ann Int Med 63: 185, 1965

RAHAL J.J. MEYERS B.R. WEINSTEIN L.
Treatement of bacterial endocarditis with cephalothin
New Eng J Med 279: 1305, 1968

REILLY J. TERNOIS L.M.
La pratique des hémocultures en milieu anaérobie
Gaz Med France 45: 759, 1938

ROBINS-BROWNE R.M. KORNHOOF H.J.
The aetiology and bacterial monitoring of bacterial endocarditis at the Johannesburg general hospital
S A Med J 47: 407, 1973

ROBINSON M.J. GREENBERG J.J. KORN M. RYWLIN A.M.
Infective endocarditis at autopsy : 1965-1969
Am J Med 52: 492, 1972

SHOCKMAN G.D.
Unbalanced Cell-wall of streptococcus D fecalis
Bacteriol Rev 29: 345, I965

SICARD Les endocardites fungiques
Thèse de Médecine Paris I968

SIGUIER F. BETOURNE C CODEAU P. SCHAISON G.
Le diagnostic précoce de la maladie d'Osler
Bull Soc Med Hôp Paris II3: 236, I962

STOMINGER J.L. WIPPEN D.C.
Bacterial cell wall synthesis and structure in relation to the mecanism of action of penicillin and other antibacterial agents
Ann J Med 39: 708, I965

SUEOKA N.
Variation and heterogeneity of base composition of DNA a compilation of old andd new data
J Mol Biol 3: 3I, I96I

UWAYDAH M.M. WEINBERG H.M.
New Eng J Med 273: I23I, I965
Bactérial endocarditis . A changing pattern

VIC-DUPONT WITCHITZ S. CHRISTOL D. BAZIN C. WITCHITZ J.
Les endocardites bactériennes aigues primitives
Ann Med Int I2I: 74I, I970

VOGLER W.R. DOWNEY E.R. BRIDGES H.A.
Bacterial endocarditis
Am J Med 32: 9IO, I962

WATSON J.D.
Biologie Moléculaire du gène
ed. Paris Ediscience I968

WILSON L.
Etiology of bacterial endocarditis before and since introduction of antibiotics
Ann Int Med 58: 946, I963

WITCHITZ S.
Le coeur dans l'endocardite bactérienne
Thèse de Médecine Paris I963

WITTLER R.G. MALIZIA W.E. KRAMER P.A. TUCKETT J.D. PRITCHARD E.N. BAKER E.F.
Isolation of a corynebacterium and its transitionl L form from a case of subacute bacterial endocarditis treated with antibiotics
J Gen Microbiol 23: 3I5, I960

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..... page 1

I - OBSERVATION N° 1..... " 2

Remarques..... " 5
- cliniques
- bactériologiques

II - TECHNIQUE D'ISOLEMENT DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS " 6

1°) Le Satellitisme..... " 6

2°) Isolement à partir des prélèvements..... " 8

III - ETUDE BACTERIOLOGIQUE..... " 10

1°) Morphologie en Microscopie optique..... " 10

2°) Caractères culturaux..... " 10

A - Caractères généraux..... " 10

B - Exigences de culture..... " 11

a) Exigence en groupe thiol..... " 11

b) Extrait méthylique de levure..... " 12

c) Milieu diphasique..... " 12

d) Autres supplémentations..... " 13

C - Conséquences..... " 14

3°) Comportement in vitro et in vivo..... " 15

a) Morphologie selon les milieux..... " 15

b) Courbes de croissance..... " 16

c) Comportement chez l'animal..... " 17

4°) Variabilité génétique des souches GaD et GaN " 17

5°) Comportement vis à vis des antibiotiques.... " 18

a) Etude de la sensibilité aux antibiotiques..... " 18

b) Etude du pouvoir bactéricide des antibiotiques..... " 18

IV - IDENTIFICATION..... " 20

1°) Morphologie..... " 20

2°) Identification biochimique : absence de catalase..... " 20

3°) Sérogroupe..... Page 21

4°) Identification génétique..... " 21

V - PLACE DANS LA LITTERATURE ET PARMI LES STREPTOCOQUES ATYPIQUES..... " 22

1°) Streptocoques déficients..... " 22

2°) Formes "L"..... " 22

3°) Formes "Minute"..... " 24

4°) Streptocoques anaérobies..... " 24

5°) Bactéries exigeantes..... " 24

VI - OBSERVATIONS CLINIQUES..... " 26

VII- ORIGINE DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS, ROLE PATHOGENE, PERSISTANCE DANS L'ORGANISME..... " 59

1°) Cas où souches normales et souches défectives se sont succédées..... " 59

2°) Cas où seule la souche défective a été isolée " 60

3°) Avantage sélectif in vivo..... " 62

VIII- PLACE DES STREPTOCOQUES DEFICIENTS DANS LES ENDOCARDITES A HEMOCULTURE NEGATIVE..... " 63

CONCLUSIONS..... " 66

BIBLIOGRAPHIE..... " 68